ÉTUDE D'HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

SUR LA

TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE ET SPONTANÉE

DU FOIE

PAR

Le Dr Alexandre-Henri PILLIET

Ancien interne lauréat des Hôpitaux
Préparateur d'histologie à la Faculté de médecine de Paris
Membre titulaire et lauréat de la Société anatomique (prix Godard, 1891)
Membre de la Société d'anthropologie et de la Société zoologique de France
Professeur à l'école municipale d'infirmières de la Salpêtrière
Officier d'Académie



PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1892

DU MÊME AUTEUR

Anatomie et Histologie.

1884. Note préliminaire sur le tube digestif des poissons de mer. *Soc. de biologie* août.

— Note sur l'estomac de dauphin, (avec M. BOULART). *Journal de l'anatomie*, p. 432, 440.

— Sur la disposition des papilles foliées dans la langue des singes (avec M. BOULART). *Soc. de biologie*, novembre.

1885. Structure de la portion gaufrée de l'estomac du chameau. *Bulletin de la Société zoologique de France*, p. 40.

— Sur les vaisseaux de la cristalloïde postérieure chez le fœtus des mammifères. *Id.*, p. 55.

— Sur la glande lacrymale d'une tortue géante (chéloné viridis), avec Mlle BIGNON, *Id.*, p. 60.

— Structure du tube digestif de quelques poissons de mer. *Id.*, p. 283.

— Sur quelques glandes conglomérées du tégument externe, glandes anales et à parfums, (avec M. BOULART). *Id.*, p. 337.

— Structure de la glande de Harder du chameau. *Id.*, p. 349.

— Recherches sur les papilles foliées de la langue, (avec M. BOULART). *Soc. de biologie*, 28 février.

1886. Texture de la tunique musculaire de l'utérus dans la série des mammifères. *Soc. zool.*, p. 420.

— Sur les plaques osseuses dermiques des tortues et des tatous et sur l'ossification médullaire en général. *Id.*, p. 623.

— L'organe folié de la langue des mammifères. *Journal de l'anatomie*, p. 336-345.

— Structure des glandes œsophagiennes chez l'octopus vulgaire, p. 398.

— Sur l'estomac de l'hippopotame, du kanguroo de Bennet et du paresseux Aï, p. 402, 423.

1886. Note sur la structure du gosier des oiseaux. *Soc. de biologie.*

— Note sur l'estomac du phacochère. *Soc. de biologie.*

— Coloration des tissus à l'état vivant (avec M. Talat). *Soc. de biologie.*

1887. Sur les différents stades évolutifs de l'estomac cardiaque (avec M. Talat). *Soc. de biologie.*

— Évolution des cellules glandulaires de l'estomac chez l'homme et les vertébrés. *Journal de l'anatomie*, p. 463.

— Glandes odorantes du fourreau de la verge chez un coati brun. *Soc. zool. de France*, p. 153.

1888. Sur la coloration des tissus à l'état vivant par le procédé d'Erlich (emploi des couleurs d'aniline).

— Note sur l'aspect des champs de Cohnheim dans les fibres musculaires striées. *Soc. zool. de France.*

1889. Contribution à l'étude des espaces portes du foie chez quelques vertébrés. *Journal de l'anatomie*, p. 264, 376.

— Contribution à l'étude de l'anatomie des fibro-chondromes branchiaux. *Progrès médical*, p. 6.

— Note sur la glande sébacée des oiseaux et sur le type glandulaire dans cette classe des vertébrés. *Bulletin Soc. zoologique*, p. 115.

1890. Organes neuro-musculaires des muscles striés. *Soc. de biologie*, 31 mai.

— Étude des corpuscules neuro-musculaires à gaine pacinienne. *Journal de l'anatomie*, p. 602-616.

— Recherche sur la structure de l'estomac du lamantin. *Société de biologie*, 12 juillet.

— Distribution du tissu adénoïde dans le tube digestif des poissons cartilagineux. *Soc. de biologie*, 8 novembre.

— Structure du foie des poissons sélaciens. *Soc. de biologie*, 13 décembre.

— Recherches sur la glande sous-maxillaire des vieillards. *Soc. anat.*, p. 305.

— Remarques sur quelques corps thyroïdes séniles *Soc. anat.*, p. 307.

— Action du bleu de méthylène sur les organismes vivants. *Tribune médicale*, p. 627.

1891. Sur le tissu érectile des fosses nasales. *Société anatomique*, p. 209.

— Sur la structure de quelques cartilages élastiques. *Id.*, p. 403.

— Sur quelques dégénérescences épithéliales normales rappelant les coccidies. *Id.*, p. 219.

— Sur la structure de l'estomac des édentés. *Soc. de biologie*, mai.

— Sur la structure de l'estomac des cétacés (genre baleine). *Id.*, 27 juin.

1891. Hématopoièse dans les angiomes du foie. *Id.*, 11 juillet.
— Sur la présence de portions de capsules surrénales dans le plexus solaire. *Soc. anat.*, p. 226.

II. — Anatomie pathologique.

1886. Idiotie symptomatique de sclérose cérébrale diffuse (avec M. BOURNEVILLE). *Société anatomique*, juillet 1888, p. 569.
— Idiotie complète, encéphalite avec foyer de ramollissement (avec M. BOURNEVILLE). *Soc. anat.*, 1886, p. 559.
— Épithélioma perlé des ganglions axillaires dans trois cas de cancer du sein. *Société de biologie.*

1887. Tumeur mixte de la parotide. *Soc. anat.*, p. 540.
— Lésions de la muqueuse gastrite dans les dyspepsies rénale et urinaire. *Société de biologie*, 19 février.
— Histologie de l'hématocèle de la tunique vaginale. *Soc. de biologie.*
— Tumeur mélanique de l'encéphale, sarcome périvasculaire. *Archives de physiologie.*
— Note sur les lésions de l'intoxication morphinique expérimentale. *Soc. de biologie*, 22 octobre.

1888. Spina-bifida causé par une tumeur névroglique du canal de l'épendyme. *Soc. de biologie.*
— Lésions du foie dans l'éclampsie puerpérale. *Nouvelles Archives d'obstétrique et de gynécologie.*
— Intoxication morphinique expérimentale subaiguë. *Soc. de biologie.*
— Périnévrite au voisinage d'un ulcère variqueux. *Soc. anat.*, février, p. 186.
— Hypertrophie considérable du cœur ; néphrite interstitielle. *Soc. anat.*, avril, p. 411.
— Adénome de la capsule surrénale droite. *Soc. anat.*, p. 414.
— Épithélioma infiltrant les parois stomacales ; généralisation aux lymphatiques du poumon. *Soc. anat.*, avril, p. 422.
— Carcinome du sein droit propagé à l'aisselle, altérations des nerfs. *Soc. anat.* mai, p. 585.
— Carie costale. Caverne tuberculeuse de la face convexe du foie. Idiotie. Malformation de l'utérus et du vagin. *Soc. anat.*, mai, p. 589.
— Sarcome de la capsule surrénale. *Soc. anat.*, mai, p. 672.
— Cancer primitif de la tête du pancréas. *Soc. anat.*, mai, p. 672.

1888. Sarcome primitif de la capsule surrénale droite ; prorogation à la veine cave inférieure, et à l'oreillette droite. Thrombose de la veine hépatique et apoplexie du foie. *Soc. anat.*, juin, p. 716.

— Épithéliome de la tête du pancréas respectant le canal de Wirsung et les voies billiaires. Envahissement des ganglions sous-péritonéaux et de la capsule surrénale droite. *Soc. anat.*, p. 728.

— Tumeur abdominale. Laparotomie, tératome de la région lombaire en avant de la colonne vertébrale. *Soc. anat.*, p. 875.

— Fongus de la dure-mère. Endothéliome. *Soc. anat.*, p. 938.

— Pleurite tuberculeuse propagée au nerf pneumogastique. *Progrès médical*, 21 avril.

— Rétrécissement cicatriciel du pylore à la suite d'absortion d'acide nitrique. *Progrès médical*, p. 313.

1889. Lésions hépatiques dans l'éclampsie avec et sans ictère. *Soc. de biologie*, 30 mars.

— Lésions du foie dans l'éclampsie avec ictère et leurs rapports avec les lésions hépatiques de l'éclampsie vulgaire, (avec M. Létienne). *Nouvelles Archives d'obstétrique et de gynéc.*, 25 juillet et 25 août.

— Sclérose et atrophie des glandes gastriques. *Progrès médical*, p. 296 et 514.

— Thrombose de la veine mésaraïque ; signes d'occlusion intestinale. Mort en trois jours. *Soc. anat.*

— Sclérose et adénome de la capsule surrénale. *Soc. anat.*

— Transformation graisseuse du pancréas. *Soc. anat.*

— Double dilatation bronchique ampullaire des sommets. Mort par hémoptysie. *Soc. anat.*

— Urétéro-pyélite ancienne. *Soc. anat.*

— Deux cas de kystes dermo-lymphoïdes du cou. *Soc. anat.*

— Troisième cas d'adénome de la capsule surrénale. *Soc. anat.*

— Rupture spontanée de l'aorte. *Soc. anat.*

— Sclérose gastrique sous-muqueuse avec hypertrophie musculaire de la portion pylorique de l'estomac. *Soc. anat.*

— Adénomes multiples des reins, gastrite alcoolique. *Soc. anat.*

— Épithéliome de l'ampoule de Vater. Malformation du rein gauche. *Soc. anat.*

— Fibromes calcifiés de la plèvre. *Soc. anat.*

— Hydronéphrose double chez un ataxique de 57 ans. *Soc. anat.*

1890. Nouvelles recherches sur le foie des éclamptiques. *Nouvelles Archives d'obstétrique et de gynécologie.* 25 novembre.

— Contribution à l'étude des lésions histologiques de la substance grise dans les encéphalites chroniques de l'enfance. *Archives de neurologie*, p. 113-149.

1890. Anévrysme du cœur. *Soc. anat.*, janvier, p. 32.
— Pigmentation du corps thyroïde sénile. *Soc. anat.*, janvier, p. 32.
— Épithéliome du pylore *Soc. anat.*, p. 77.
— Lésions du foie de la pneumonie bilieuse. *Soc anat.*, février, p. 99.
— Lésions infectieuses du foie, consécutive à une entérite gangreneuse. *Soc. anat.*, mars, p. 130.
— Consécutive à deux cas de septicémie utérine avec ictère. *Soc. anat.*, mars, p. 132.
— Double suppuration des glandes sous-maxillaires. *Soc, anat.*, avril, p. 182.
— Épithélioma de l'ovaire et du sein gauche (avec M. Gendron). *Soc. anat.*, avril, p. 203.
— Lésions du foie dans l'éclampsie (avec M. Morel). *Soc. anat.*, avril, p. 218.
— Deux ostéomes du maxillaire supérieur. *Soc. anat.*, mai, p. 272.
— Pigmentation sanguine des cellules adipeuses du nouveau-né. *Soc. anat.*, mai, p. 272.
— Deux cas d'épithéliome calcifié. *Soc. anat.*, mai, p. 274.
— Gaines concentriques autour des corps neuro-musculaires. *Soc. anat.*, mai, p. 275.
— Tuberculose d'une capsule surrénale sans mélanodermie ; pigmentation du rein. *Soc. anat.*, octobre, p. 463.
— Épithéliome primitif du rein. *Soc. anat.*, octobre, p. 464.
— Cirrhose vermineuse. *Soc. anat.*, novembre, p. 470.
— Débris wolfien surrénal de l'épididyme chez le nouveau-né. *Soc. anat.*, novembre, p. 471.
— Apoplexie du corps d'Highmore chez le nouveau-né. *Soc. anat.*, novembre, p. 471.
— Tumeur ostéoïde du rein. *Soc. anat.*, décembre, p. 552.
— Hypertrophie folliculaire de la portion vaginale du col utérin, *Soc. anat.*, décembre, p. 553.

1891. Deux cas d'épithéliome kystique du sein. *Bull. Soc. anat.*, janvier, p. 3.
— Double salpingite et cancer utérin. *Bull. Soc. anat.*, mars, p. 218.
— Villosités placentaires dans la salpingite hémorrhagique sans fœtus inclus dans la trompe. *Soc. anat.*, mars, p. 224.
— Hémato-salpingite avec villosités placentaires. *Soc. anat.*, avril, p. 246.
— Épithélioma du corps thyroïde. *Soc. anat.*, mai, p. 268.
— Hémato-salpingite, (avec M. Baudron). *Soc. anat.*, juin, p. 326.
— Epithelioma kystique du corps thyroïde. *Soc. anat.*, 356.
— Contribution à l'étude de l'angiome du foie. *Soc. anat.*, juillet, p. 446.
— Note sur une variété de typhite tuberculeuse simulant les cancers de la région, (avec M. Hartmann). *Soc. anat.*, juillet, p. 471.

1891. Corps libres du péritoine. *Soc. anat.*, juillet, p. 478.

— Lésions de la vésicule biliaire contenant des calculs. *Soc. anat.*, juillet, p. 500.

— Tuberculose des muscles striés chez le singe. Forme spéciale et nécrotique de la tuberculose dans le foie. *Soc. anat.* juillet, p. 522.

— Étude des nécroses du parenchyme dans le foie des tuberculeux. *Soc. anat.*, p. 567.

— Typhlite tuberculeuse chronique. *Soc. anat.*, p. 656, et thèse LE BAYON, 1892.

— Étude histologique sur les érosions hémorrhagiques de l'estomac (Érosions de Cruveilhier). *Soc. anat.*, p. 693.

III. — Clinique.

1886. Imbécillité et hémiplégie droite, symptomes de méningite tuberculeuse. Tuberculose généralisée. En collaboration avec M. BOURNEVILLE. *Progrès médical*, 3 juillet, p. 534.

1887. Deux cas d'atéthose double avec imbécillité (avec M. BOURNEVILLE). *Archives de neurologie.*

1888. Pied bot double congénital avec malformations multiples. *Progrès médical*, p. 203-219.

— Paraplégie puerpérale. *Nouvelles Archives de gynécologie*, décembre, p. 550.

1889. Endocardite puerpérale tardive, mélanémie, avec M. LABADIE-LAGRAVE. *Nouvelles Archives de gynécologie*, p. 244.

1890. Myopathie pseudo-hypertrophique avec atrophie des membres et troubles intellectuels. *Revue de médecine.*

— Hémiplégie sans lésions en foyer de l'encéphale. *Progrès médical*, 15 février.

— Thrombose des veines mésaraïques. *Progrès médical*, 21 juin.

— Symptômes d'origine nerveuse dans le rhumatisme chronique, p. 501, 7 août.

— Néphrite par aplasie artérielle. *Tribune médicale*, 21 août.

— Cirrhose avec lésions parenchymateuses simulant la cirrhose graisseuse. *Tribune médicale*, p. 804.

IV. — Revues générales.

1887. Reproduction expérimentale des tumeurs. *Revue de chirurgie.*

1888. Sur la coloration des tissus à l'état vivant par les couleurs d'aniline. *Progrès médical*, 5 mai.

— Le nouveau musée d'hygiène à la Faculté de Médecine. *Progrès médical*, p. 289.

— Les scléroses du foie au point de vue expérimental. *Progrès. médical*, mai.

— Sur la théorie clinique de la cachexie cancéreuse. *Progrès médical*, 22 décembre, p. 515.

1889. Sclérose du pancréas et diabète. *Progrès, médical*, 25 mai, p. 591.

— Sclérose et adénome des capsules surrénale. *Progrès médical*, 27 juillet, p. 66.

— Les débris du corps de Wolf et leur rôle dans la pathogénie des tumeurs. *Tribune médicale*, 14 et 21 mars.

— Les sporozoaires parasites de l'homme. *Id.*, 11 avril.

— Origine épithéliale de quelques glandes vasculaires sanguines. *Id.*, 6 juin.

— Sur la présence de pigments dans le sang en pathologie. *Id.*, 4 juillet.

— Statistique appliquée à l'étiologie des tumeurs malignes. *Id.*, 1er avril.

— Les conceptions modernes sur la structure du foie. *Id.*, 24 août, 12 et 19 septembre.

— Capsules surrénales et maladies d'Addison. *Id.*, 5 décembre.

1890. Ictère infectieux bénin et maladie de Weil. *Progrès médical*, p. 278.

— Hépatite aiguë des alcooliques. *Tribune médicale*, 3 avril 1890.

— Lésions histologiques des encéphalites chroniques de l'enfance. *Tribune médicale.*

— L'Origine de l'appareil rénal des vertébrés et la théorie des segments vertébraux, 12 juin.

1891. L'ovaire scléro-kystique. *Gazette hebdomadaire.*

— Du foie des éclamptiques. *Gazette hebdomadaire.*

— Terminaisons sensitive des muscles. *Tribune médicale*, 23 et 30 avril.

— Muqueuse des fosses nasales et son tissu érectile. *Id.*, 14 mai.

— Sur quelques formes de dégénérescences épithéliales rappelant les coccidies. *Id.*, 4 juin.

— La fibre nerveuse. *Id.*, 9 juillet.

— Étiologie du cancer d'après la statistique. *Id.*, octobre.

INTRODUCTION

L'anatomie pathologique de la tuberculose est une question qui n'est jamais fermée. Après des variations sans nombre sur la définition du tubercule, on était arrivé, à la suite des travaux de M. Grancher surtout, à un schème qui paraissait définitif, quand la découverte de Koch vint montrer que la spécificité de la tuberculose ne résidait pas dans tel élément ni dans telle disposition des cellules, mais dans un parasite vivant. Ce qui restait encore d'obscur dans la pathologie des lésions de la tuberculose parut alors susceptible d'être éclairé par l'expérimentation, qui fournissait le moyen de produire une infection pure, et à tous les degrés. De là date une nouvelle période, celle de l'étude du tubercule au point de vue de son développement.

Les travaux sur l'histogenèse expérimentale du tubercule sont déjà nombreux; mais ils ne concordent pas tous. On s'est aperçu, en effet, qu'il fallait séparer au point de vue des lésions la tuberculose humaine de la tuberculose aviaire, et qu'il fallait aussi distinguer soigneusement l'espèce mise en expérience : cobaye, lapin ou chien peuvent, en effet, réagir de façon assez différente.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de M. le professeur Straus, puiser dans les matériaux du laboratoire de pathologie expérimentale et chercher à préciser les caractères histologiques de lésions sur lesquelles la discussion est ouverte; c'est la première partie de notre travail consacré à l'étude des lésions expérimentales dans la tuberculose humaine et dans la tuberculose aviaire.

Cette étude nous a conduit à un résultat assez imprévu tout d'abord, celui-ci : La tuberculose expérimentale amenant la mort à bref délai, chez le cobaye par exemple, ne détermine pas la production de tubercules dans le foie, choisi par tous les expérimentateurs comme objet d'étude. Les lésions considérables qu'on rencontre à l'autopsie des animaux et qui simulent des nodules caséeux parfois très nombreux sont de deux ordres : hépatite interstitielle diffuse distribuée autour du système porte, nécrose de coagulation déjà vue par R. Koch et prenant des lobules entiers. C'est seulement dans les formes lentes qu'on voit apparaître le tubercule à masse centrale caséeuse. Le plus souvent les

lésions tendent à la forme nodulaire, mais sont loin de la revêtir toujours, et ne forment point de néoplasie enkystée et caséeuse.

Il en résulte que le champ de l'anatomie pathologique de la tuberculose s'agrandit ; que le tubercule ne peut être seul à représenter la lésion produite par le bacille de Koch et qu'un grand nombre de lésions qui étaient négligées ou éliminées doivent être regardées maintenant comme dues au bacille. A l'aide de ces notions, nous avons pu aborder la seconde partie de notre travail.

Nous avons recherché un certain nombre de foies de tuberculeux, et sur les coupes contenant des tubercules adultes, nous avons noté les lésions qui ne répondaient pas à la description de ceux-ci et qui pourraient être rapprochées de celles que provoque l'expérimentation. Disons immédiatement que nous ne sommes pas arrivé à une superposition exacte, mais seulement à une analogie très marquée. Nous avons pu constater de plus une série de formes de début de la tuberculose nodulaire : la forme hémorrhagique en particulier, qui permettent de rapprocher l'hépatite tuberculeuse des autres hépatites infectieuses telles qu'elles nous sont maintenant connues.

Nous nous sommes borné à quelques observations typiques, prises sur des phtisiques à cavernes répondant au tableau courant de l'affection. Ceci nous a permis de supprimer la partie clinique et d'abréger ainsi ce travail déjà surchargé par un long historique.

Avant d'entamer notre mémoire, il nous reste à remercier nos maîtres dans les hôpitaux. Nous avons eu le bonheur exceptionnel d'avoir comme chefs d'internat, MM. Labadie-Lagrave, Lancereaux, Gombault, Cornil et Straus. C'est assez dire que rarement élève fut à meilleure école ; et notre regret est de n'avoir pu en profiter autant qu'on serait en droit de l'espérer.

MM. Georges Pouchet et Mathias Duval, chez lesquels nous avons été successivement préparateurs nous ont témoigné une aide et une indulgence que nous ne pourrons oublier.

Remerçions enfin notre cher maître M. le docteur Bourneville qui nous a associé à son œuvre de l'enseignement des infirmières.

Historique de l'étude des lésions tuberculeuses.

PREMIÈRE PÉRIODE

ÉTUDE DES PRODUITS TUBERCULEUX AVANT L'EMPLOI DIRECT DU MICROSCOPE. RECHERCHE DE LA SPÉCIFICITÉ ANATOMIQUE

Cette étude nous est rendue très facile par le travail de Van Peski (1), nous en profiterons pour la simplifier le plus possible, n'en prenant que ce qui importe au sujet, et renvoyant au travail que nous venons de citer pour les détails curieux et originaux dont cet historique abonde.

La période qui s'étend jusqu'à la lutte mémorable de Laënnec et de Broussais est un point assez intéressant de l'histoire du tubercule, car elle nous montre l'opinion que s'en faisaient les anciens. Que ce soit Félix Plater en 1656, ou Sylvius Deleboë, en 1679, il est clair que les anciens auteurs ont surtout connu la tuberculose du poumon et qu'ils l'attribuaient à une inflammation des glandes lymphatiques du poumon. Ces glandes étaient admises hypothétiquement dans le parenchyme. Au hile du poumon, on les voyait plus ou moins tuméfiées. C'est Sylvius qui compare le premier les tubercules aux ganglions scrofuleux et les décrit comme de petits ganglions tuméfiés et rendus apparents par la maladie. Bonnet et son élève Manget mentionnent aussi à plusieurs reprises les tubercules fibreux ou caséeux des poumons, même en l'absence de cavernes. Morton, dans sa phtisiologie, qui date de 1689, admet aussi que les tubercules sont formés par l'obstruction des petites glandes lymphatiques des poumons. Sauvages se range à cette idée. Morgagni s'occupe très peu des phtisiques, et explique que, s'il en a peu disséqué c'est par crainte de la contagion. Valsalva avait failli périr, paraît-il, d'une inoculation tuberculeuse. Il s'était défié depuis cet accident et Morgagni imita sa réserve, tant pour lui-même que pour ses élèves, dit-il. Aussi a-t-il peu fait pour cette question si grosse.

Stark, Reid, Mathieu, Baillie en Angleterre regardent au contraire le tubercule comme formé par une exhalation de lymphe dans le tissu cellulaire. Enfin Portal, dans ses recherches célèbres revient à l'engorgement ganglionnaire (1809).

Il serait oiseux de résumer ces premières recherches sans en tirer des conclusions. Les auteurs de ce temps où l'anatomie pathologique commençait à se fonder ne pouvaient pas laisser passer inaperçue une lésion aussi fréquente que le tubercule. Ses rapports avec la phtisie étaient parfaitement établis par la clinique. Son interprétation devait se ressentir de l'état des connaissances à cette époque. Or, au point de vue clinique la phtisie était intimement liée à cette

(1) VAN PESKI. *Études historiques sur la tuberculose pulmonaire au point de vue anatomo-pathologique.* Paris, 1880. Delahaye éd.

époque à la scrofule (1), caractérisée extérieurement par ses tuméfactions ganglionnaires. Au point de vue anatomique les vaisseaux lymphatiques étaient étudiés avec ardeur (l'ouvrage de Mascagni est édité en 1737, celui de Cruikshank en 1787) ; l'art des injections se perfectionnait et atteignait un degré qui n'a pas été dépassé. Les rapports entre les ganglions du cou, siège de la scrofule et ceux du médiastin, pris dans la tuberculose étaient évidents. Non moins évidents les rapports de ces ganglions avec les vaisseaux d'origine parsemés de nodosités. Tous ces auteurs ne pouvaient donc conclure autrement qu'ils l'ont fait, la strume était l'engorgement des ganglions lymphatiques par une lymphe épaissie, et dans la tuberculose pulmonaire, des ganglions microscopiques apparaissaient grâce à cette tuméfaction.

Stark et Reid furent les premiers à s'élever contre l'existence de ces ganglions invisibles. Il est curieux de comparer cette opinion quasi-unanime des anatomo-pathologistes du XVIIe et du XVIIIe siècle avec les travaux récents sur la tuberculose développée dans les lymphatiques, on verra que l'opinion ancienne se trouve confirmée sur quelques points d'une façon tout à fait inattendue par les recherches modernes.

Bayle publia ses recherches sur la phtisie pulmonaire en 1810. Il est le premier auteur qui fasse de l'anatomie pathologique la base de sa classification et qui regarde la phtisie comme synonyme de la destruction du parenchyme pulmonaire. Les auteurs précédents attribuaient à ce mot un sens clinique, c'était pour eux la consomption de tout l'individu, résultat d'une lésion pulmonaire et non la consomption du poumon. Nous ne reproduirons pas le détail de sa classification des phtisies. Il en reconnaît 6, la tuberculeuse, la granuleuse, la mélanique, l'ulcéreuse, la cancéreuse et la calculeuse. Notons, relativement à cette dernière, que les pierres ou calculs du poumon, les broncholithes, et toutes les productions crétacées qui peuvent occuper le parenchyme respiratoire, frappaient vivement, par leur rareté même, les premiers anatomo-pathologistes. Chacune de ces phtisies, ou consomption du poumon, est pour Bayle le substratum anatomique d'une maladie particulière, spécifique ; et la plus commune est la phtisie tuberculeuse qui se trouve donc rattachée à une diathèse spéciale,

Laënnec (2) élargit et simplifie la conception de Bayle. Il écarte les phtisies les plus rares et réunit en une seule deux des phtisies de Bayle. Pour lui le tubercule gris et le tubercule jaune sont de même nature. Même le tubercule ramolli ne se transforme pas en pus, et s'il paraît quelquefois suppurer, c'est qu'on ne tient pas assez compte des nombreux caractères différentiels qui existent entre ces deux sécrétions. Quant à la nature des tubercules ce sont des productions accidentelles, véritables corps étrangers qui se développent dans la substance pulmonaire et qui peuvent se développer dans tous les autres tissus du corps humain. C'est en vertu de ces principes qu'il niait la guérison des tubercules au premier degré et l'admettait pour ceux du second degré : l'ulcération et la fonte du tubercule amenait une élimination totale du corps étranger, comparable à celle que l'on produit avec le bistouri sur un noyau cancéreux. On serait porté à railler cette conception si l'on ne se rappelait qu'elle a été reproduite il y a bien peu de temps ; c'est en effet le substratum anatomique de la théorie de R. Koch, relativement à l'action de sa lymphe sur les tissus.

(1) QUINQUAUD. *De la scrofule dans ses rapports avec la phtisie pulmonaire.* Th. agrég., 1883.

(2) LAENNEC. *Traité de l'auscultation médiate*, éd. de la Faculté.

Il pensait aussi emporter le tubercule grâce à une irritation fluxionnaire intense.

Broussais se pose dans tous ses livres en doctrinaire et en adversaire acharné de Laënnec. Sa polémique vive, entraînante et brutale, qui rappelle le style des plus fougueux d'entre les encyclopédistes, est trop connue pour que nous insistions sur ce point. Sa pensée peut être résumée sans peine. Où Laënnec voit une maladie spéciale, qu'on peut isoler par une séméiologie précise, qu'on retrouve à l'autopsie caractérisée par des produits spécifiques, ne se rencontrait nulle part ailleurs. Broussais ne reconnait que des produits de l'irritation qui peuvent n'être pas distincts du pus. Les tubercules sont le produit de l'inflammation des capillaires lymphatiques et sanguins. Ils peuvent suppurer, comme tout produit inflammatoire et c'est leur suppuration qui amène la fièvre hectique, la consomption et qui creuse les cavernes. La tuberculose peut donc être le reliquat de toute inflammation du poumon, soit aiguë, soit chronique. Ses idées sont aussi revenues sur l'eau : sans parler du rôle que beaucoup d'auteurs font jouer aux microbes associés, au bacille de Koch, streptococci, bacilles chromogènes, bactéries de la putréfaction, dans la production et l'agrandissement des cavernes, dans la genèse même de la fièvre hectique, nous savons que ce bacille de Koch, l'agent pathogène du tubercule le plus répandu, peut déterminer des suppurations.

Les deux conceptions rivales de Laënnec et de Broussais se partagent ensuite les auteurs, mais la balance penche d'abord en faveur de Broussais. En effet, pour Andral (1) le tubercule n'est nullement un tissu accidentel ; ce n'est même pas un tissu, mais une matière sécrétée sous l'influence de l'inflammation et de la congestion sanguine. Ses idées sur la sécrétion du tubercule sont en somme partagées par Gendrin, Lombart, Lobstein.

Louis admet au contraire les idées de Laënnec.

Cruveilhier a beaucoup écrit, çà et là sur la question de la tuberculose et son opinion est assez difficile à dégager. Pourtant il est resté toujours fidèle en somme aux idées de Broussais, il considère la matière dite tuberculeuse comme le produit d'un mode particulier d'inflammation, qui, assurément n'est pas séparé de l'inflammation par un plus grand intervalle que celle-ci n'est séparée de la phlegmasie pseudo-membraneuse. La substance blanche du cancer rentre aussi pour lui dans la matière tuberculeuse ; c'est dire assez qu'il nie la spécificité du tubercule au point de vue anatomo-pathologique, et en effet, il la cherche dans une cause générale, une altération du sang originelle ou acquise. Notons ici qu'il est partisan déterminé de la curabilité de la phtisie ; ce qui est commun aux anatomistes ayant ouvert beaucoup de cadavres. Il n'est pas rare en effet, dans les hospices, de rencontrer des cavités plus ou moins grandes remplies de caséum (2) chez des individus fort vigoureux d'une bonne santé habituelle et morts d'une affection intercurrente, une hémorrhagie cérébrale par exemple.

En résumé, l'examen à l'œil nu des poumons a montré aux anatomopathologistes que derrière l'ulcération vue par tout le monde ancien existait un produit spécial qui déterminait cette ulcération. Ce produit attribué d'abord à la tuméfaction de petites glandes lymphatiques est

(1) ANDRAL. *Clinique médicale*, 1834.
(2) CRUVEILHIER. *Traité d'an. path.*, 1862.

regardé comme spécifique par Laënnec. Broussais, Andral, Cruveilhier n'y veulent voir au contraire qu'une inflammation à ranger à côté des autres, mais la description minutieuse et précise de Laënnec assure le succès de ses idées sur la spécificité de la lésion.

Note. — A l'hospice d'Ivry où j'avais l'honneur d'être interne dans le service de M. le Dr A. Gombault, nous avons noté 13 fois sur 18 la présence de tubercules, soit nombreux, soit isolés et se présentant sous la forme de nodules plus ou moins calcifiés au sommet des poumons. Cette statistique se rapproche beaucoup de celles qu'ont publiées les médecins légistes. La curabilité de la tuberculose pulmonaire même au stade des cavernes est d'ailleurs un fait établi pour tous ceux qui ont la pratique des autopsies.

DEUXIÈME PÉRIODE

ÉTUDE DES PRODUITS TUBERCULEUX AU MICROSCOPE PAR DISSOCIATION D'ABORD ET ENSUITE PAR COUPES. RECHERCHE DE LA SPÉCIFICITÉ HISTOLOGIQUE

La période des recherches microscopiques sur la constitution du tubercule, s'ouvre avec Lebert, en 1849. Elle s'étend jusqu'à la découverte de Koch, en 1882, découverte qui a permis la reproduction du tubercule faite expérimentalement avec l'agent infectieux vivant et isolé.

Elle a été tout entière consacrée à la même discussion, les spécifistes ont cru tout d'abord que le microscope allait leur donner la clef, la caractéristique du tubercule, mais à chacune de leurs affirmations surgissent des découvertes qui les détruisent ou les étendent à d'autres produits que le tubercule. Avant Lebert, il nous faut parler de deux hommes qui ont aussi examiné le tubercule au microscope, quoique avec des moyens imparfaits, Addison et Julius Vogel.

Addison, et nous rapportons ces détails sur la foi de van Peski, a décrit en 1844 des corpuscules granuleux qui se résolvent en fins granules et qu'il regarde comme des leucocytes émigrés (on sait qu'il avait entrevu la diapédèse chez la grenouille et qu'il doit être regardé comme un des précurseurs de Cohnheim).

J. Vogel, dans son anatomie pathologique, en 1845, reconnait dans le tubercule dissocié des cellules avec ou sans noyaux, de petits granules graisseux ou albuminoïdes, le tout plongé dans une matière amorphe ressemblant à de la fibrine.

Lebert (1) décrit le corpuscule tuberculeux qui n'est qu'une des cellules en dégénération vitro-graisseuse du follicule. Il le montre peu granuleux, irrégulier de forme, à bords anguleux ; enfin, il donne une base anatomique à la matière tuberculeuse de Laënnec. Nous ne pouvons nous étendre sur ce sujet si connu, les opinions de Lebert n'ont d'ailleurs qu'une valeur historique et l'auteur les a beaucoup modifiées dans son traité de la phtisie pulmonaire paru en 1879. Il se rapproche beaucoup des conceptions plus récentes.

(1) Lebert. *Traité pratique des maladies scrofuleuses et tuberculeuses*, 1849.

Reinhardt reprend en somme les idées de Broussais à l'aide du microscope, comme Lebert avait repris celles de Laënnec. Le corpuscule tuberculeux de Lebert n'est pour lui qu'un globule de pus altéré et le tubercule jaune est le résultat d'une inflammation purulente chronique et récidivante. Il admet l'indépendance de la granulation grise et prépare ainsi les voies à Virchow. Pour lui, la tuberculose n'est, en résumé, qu'un des chapitres de la pneumonie chronique. Mandl, en France, Paget et Bennet en Angleterre, nient aussi, quelques années plus tard, la spécificité du corpuscule de Lebert.

Il s'agissait alors de préciser l'origine de ce corpuscule dégénéré, de ce pus épaissi, et c'est alors qu'apparaît une constatation d'anatomie générale d'une grande valeur, qui se dégage au milieu des hypothèses plus ou moins confuses par lesquelles on a tenté de l'expliquer. Elle est due à Schröder van der Kolk. En 1852 il constate la part que prend l'épithélium des alvéoles à la formation du tubercule, et pour lui, ce sont les éléments dégénérés de cet épithélium qui constituent le corpuscule. Ceci se produit grâce à l'excrétion d'un liquide albumineux spécial qui tuméfie les cellules. Ces lésions intra-alvéolaires furent décrites aussi par Rokitansky en 1855, et par M. Luys dans sa thèse en 1857, qui établit les périodes de transition entre le tubercule gris et le tubercule jaune, question fort discutée à cette époque. Robin (1854), dans un travail publié avec Lorain, fit une démonstration qui est le pendant de celle-ci, il reconnut que la granulation grise sans centre jaune pouvait ne pas contenir de matière tuberculeuse. Il en conclut, à tort, qu'elle n'était pas tuberculeuse, mais il reconnut qu'elle contenait des éléments fibro-plastiques, des faisceaux élastiques et du tissu cellulaire. Si on avait à ce moment juxtaposé ces deux sortes de recherches, on eût pu conclure que tous les éléments du parenchyme envahi participaient à la formation du tubercule.

La théorie de Virchow sur le tubercule n'est qu'une application particulière de sa grande conception sur le tissu conjonctif et ses produits morbides.

Au lieu d'admettre la formation de cellules dans un blastème, il proclame la prolifération des cellules du tissu conjonctif, comme dans les autres néoplasmes ; ceci étant admis, il faut chercher d'abord quels sont les caractères qui distinguent des autres cette néoplasie conjonctive, et ensuite quels sont ses liens de parenté avec les autres ? à quelle classe appartient-elle ?

A la première question, Virchow répond : La néoplasie tuberculeuse développée dans le tissu conjonctif est un nodule ; il a la forme d'un grain miliaire ; il est caractérisé par sa richesse en noyaux et par des cellules à plusieurs noyaux ; d'après son mode de développement, il se rapproche du pus, mais il évolue bientôt vers la dégénérescence caséeuse (1).

Sur le second point (2), il constate que les cellules constituant le grain tuberculeux ont une grande analogie avec les éléments des ganglions lymphatiques, et il rappelle à ce propos les théories des anciens sur le lymphatisme, diathèse prédisposante à la tuberculose. La pneumonie caséeuse qui n'est pas composée de tubercules miliaires, n'a rien qui puisse rentrer dans cette définition étroite du tubercule ; aussi Virchow en forme un type à part ; c'est là ce qu'on appelle *son dualisme*, et l'on pourrait dire qu'il résume ainsi d'une façon éclectique les deux opinions que depuis Laënnec et Broussais se partagent les esprits.

(1) Virchow. *La pathologie cellulaire basée sur l'étude physiologique et pathologique des tissus* (cours 1858). Trad. Picard, Paris, 1861, p. 399.

(2) Virchow. *Path. des tumeurs* (cours de 1863). Trad. Aronssohn, Paris, 1871, t. III, p. 175.

En effet, comme Laënnec, il admet un nodule spécifique, et comme Broussais, un processus inflammatoire.

Niemeyer (1) s'est fait en clinique le partisan des idées de Virchow.

Hérard et Cornil (2) les reproduisent et distinguent dans le poumon le tubercule miliaire de la pneumonie lobulaire ; pourtant Cornil qui a le premier bien fixé (3) les rapports du tubercule en développement avec les vaisseaux sanguins, affirme que la pneumonie lobulaire, distincte de la granulation, est de nature tuberculeuse : au lieu de se résoudre, elle évolue vers l'infiltration jaune et la formation de grandes cavernes. Ces auteurs sont donc unicistes sur le terrain de la pathogénie, et dualistes seulement sur le point de l'anatomie pathologique

Villemin, qui a fait plus pour l'étude de la tuberculose en montrant son inoculabilité, que tout autre auteur jusqu'à ce jour, nous fournit pourtant peu de renseignements au point de vue histologique. Pour lui (4), les cellules de la pneumonie caséeuse ne sont pas épithéliales mais conjonctives ; cette opinion qui n'est plus admise dérivait de celle de l'auteur sur l'endothélium alvéolaire dont il niait l'existence.

Waldenburg, 1869, reproduit les opinions de Virchow ; pour lui la pneumonie caséeuse est une infiltration du poumon par le pus.

Lépine (5) est d'un avis tout opposé et regarde la pneumonie caséeuse comme tuberculeuse, même en l'absence de tubercules miliaires.

Pendant ce temps l'étude de la granulation elle-même était poussée plus loin. Les auteurs, de Lebert à Virchow, l'avaient surtout considérée dans sa structure et avaient cherché, mais en vain, la spécificité dans les cellules qui composaient le nodule tuberculeux.

Langhans (6) le premier apporta la description précise d'un nodule spécifique par sa texture. Il confirme donc l'opinion dualiste de Virchow en précisant les caractères du tubercule, opposé à la pneumonie caséeuse, c'est-à-dire par l'arrangement de ses parties. Le tubercule présente un centre dégénéré, composé d'un feutrage d'éléments contenant de la graisse ; il est entouré d'une couche de cellules dans laquelle se distinguent des corps protoplasmiques volumineux à protoplasma grenu, à noyaux disposés en couronne ; ce sont les cellules géantes, enfin il existe une zone externe pauvre en cellules. Cette description a subi de nombreuses modifications.

Bühl (7) attribue aussi un rôle considérable aux cellules géantes et il remarque qu'elles existent dans les granulations vraies, mais on ne les retrouve pas dans la pneumonie tuberculeuse à laquelle il donne le nom de desquamative. Il faut nous arrêter un instant sur ce savant qui a émis nombre d'idées originales. Il décrit dans les cellules des crachats, une dégénérescence myéloïde qui paraît répondre à la transformation épithélioïde des auteurs français. Un des premiers,

(1) Niemeyer. *Lehrbuch der speciellen Path. und Therapie.* Bd I, 1874.

(2) Hérard et Cornil. *Traité de la phtisie pulmonaire.* Paris, 1867, p. 53.

(3) Cornil. Inflammation tuberculeuse de la tunique interne des vaisseaux dans la méningite tuberculeuse. *Courrier méd.*, janvier 1880.

(4) Villemin. *Études sur la tuberculose*, 1868.

(5) Lépine. *Pneumonie caséeuse.* Th. agr., 1872.

(6) Langhans. Ueber Riesenzellen mit wandstœndige Kerne im Tuberkul. *Virchow's Arch.*, 1868, t. XLII.

(7) Buhl. Bacterien und Tuberculose. *Mitth. aus dem patholog. Inst. zu München*, 1878, et Lungenentzundung. Tub. u. s. w. Munich, 1873.

il admit la nature infectieuse de la tuberculose miliaire et son hérédité ; il y décrivit même des bactéries qui n'étaient autres que les granulations protoplasmiques des cellules géantes. Cette idée des granulations infectieuses hante d'ailleurs beaucoup d'esprits ; il nous suffira de rappeler les théories de Béchamp, celle de Bard (de Lyon) sur le cancer mélanique et enfin les récents travaux de Altmann sur les granulations intra-cellulaires.

Klein (1) décrit à la même époque une forme de tuberculose de l'enfant qui se distingue du tubercule de Langhans. Il a observé des nodules blancs, semblables à du tubercule, mais qui n'étaient autres que des petits îlots de tissu nécrosé par embolie artérielle.

Koster, en 1869, se sert de la définition de Langhans et retrouve le tubercule miliaire de ce dernier dans cinq cas d'arthrite fongueuse. Baumgarten, Friedlander font la même constatation pour le lupus. Schuppel en 1872 étudie la cellule géante d'une façon spéciale.

Rindfleisch (Traité d'histol. path., 1877) fait du tubercule miliaire une lésion secondaire qui se développe toujours dans le poumon au centre d'autres lésions, pneumonie desquamative, nodule inflammatoire péribronchique, etc., qui sont de nature scrofuleuse. C'est une façon de faire intervenir la clinique dans la question, mais ce n'est pas une solution anatomique.

Nous arrivons maintenant aux travaux de l'école française qui ont permis de trancher définitivement la question. Unicistes au point de vue clinique, les savants français se trouvant en présence de deux ordres de lésions dans le poumon, le tubercule miliaire de Virchow et la pneumonie caséeuse, ou broncho-alvéolite tuberculeuse, devaient supprimer l'une au profit de l'autre ou les identifier.

M. Thaon (2) commence par l'étude de la granulation ordinaire et montre que l'épithélium peut y prendre part. Puis, par l'étude des granulations fibreuses et de la sclérose qui les entoure, il en vient à admettre la possibilité d'inflammations tuberculeuses interstitielles, non formées en nodules, comparable à la sclérose syphilitique. C'est proclamer le polymorphisme des lésions de la phtisie.

M. Grancher (3) arrive à une démonstration beaucoup plus rigoureuse encore dans ses différents travaux de 1873, 1877 et 1878. Il s'est attaché, avec un plein succès, à détruire la conception de Virchow, sur le tubercule miliaire, et à établir histologiquement la nature tuberculeuse d'un foyer, si étendu qu'il soit, sur la constatation de deux caractères fixes, une zone caséeuse centrale et une zone embryonnaire périphérique.

Il décrit à la place du tubercule miliaire de Virchow, le tubercule pneumonique, composé d'un centre caséeux où l'on retrouve la bronche et l'artère oblitérées, et d'une zone périphérique de cellules embryonnaires qui se transforment en cellules épithélioïdes. Il détermine le mode d'accroissement de ces masses, par extension périphérique, et signale le caractère vitreux de la dégénération dans ses premiers stades. Il la compare même à la dégénérescence amyloïde. Enfin, il décrit l'inflammation de tous les tissus qui environnent le tubercule. L'étude des cas de guérison des tubercules fibreux lui permet de com-

(1) Klein. *Anat. of the lymph. system.* The lung. London, 1875.

(2) Thaon. *Recherches sur l'anatomie pathologique de la tuberculose.* Th. Paris, 1873.

(3) Grancher. De la tuberculose pulmonaire. *Archives de physiologie*, 1878, et th. Paris, 1873.

pléter sa définition restée célèbre à juste titre, le tubercule est un néoplasme fibro-caséeux de forme nodulaire.

Dès lors, le tubercule miliaire n'est qu'un des modes d'évolution de la tuberculose, ce n'est même pas le plus fréquent. Ce qu'il y a de spécifique dans la lésion, n'est plus la présence de telle cellule, ni l'arrangement des éléments, c'est leur mode de dégénérescence, d'abord vitreuse, puis caséeuse, c'est ensuite l'évolution nodulaire de cette dégénérescence, et son enkystement, sa séquestration par les cellules embryonnaires. C'est dans l'étude d'un processus de pathologie générale qu'on cherche la spécificité. Mais l'étude primitive du nodule tuberculeux est sacrifiée.

Pourtant la lésion nodulaire dès son début, doit avoir une forme initiale, un élément constant dont il faut définir la composition et l'arrangement. C'est ce type que dégage M. Charcot (1) dans ses leçons, c'est le follicule tuberculeux. La granulation miliaire est déjà un tubercule composé. On connaît la définition devenue classique du follicule ; au centre une cellule géante à centre caséifié, puis une couronne de cellules épithélioïdes et enfin une troisième couche de cellules embryonnaires disposées concentriquement,

M. Hyppolite Martin (2) va plus loin en fixant le point de départ du tubercule dans les vaisseaux. Pour lui le processus tuberculeux est toujours une endovascularite.

Citons encore quelques opinions relatives aux rapports de l'inflammation avec la tuberculose; elles suffiront à montrer combien cette question, qui fut donnée comme thèse d'agrégation et qui fit le sujet d'une magnifique thèse, a toujours préoccupé les esprits en France.

C'est ainsi que Cadiat (3) regarde le tubercule comme formé par des éléments du tissu lamineux subissant une dégénérescence graisseuse qu'il qualifie de sénilité précoce. Les gommes syphilitiques seraient à peu près semblables, quoique avec une vitalité plus grande.

Dubar (4), en 1881, définit le tubercule par ces trois termes : disparition nodulaire des éléments; évolution du processus vers la caséification ; oblitération rapide des capillaires et lésions d'endartérite de voisinage. On voit qu'il n'est pas ici question du follicule classique et pourtant les figures qu'il donne de cellules géantes développées aux dépens des canaux galactophores rappellent beaucoup les cellules géantes formées par les canaux biliaires que nous rencontrerons dans le foie. Dans un mémoire pour le prix H. Lea, Mercur (5) fait l'histologie de la phtisie pulmonaire. La phtisie c'est inflammation tuberculeuse locale du poumon. Qu'est-ce que l'inflammation tuberculeuse ? En quoi diffère-t-elle des autres inflammations ? *L'inflammation banale* a une évolution obligatoire et se termine : 1° Par destruction rapide et absolue du tissu ; 2° Par guérison parfaite; 3° Par hyperplasie conjonctive diffuse. L'inflammation tuberculeuse a une évolution illimitée, ne guérit que s'il y a transformation ou

(1) Charcot, Mal. du poumon, t. VII des œuvres complètes.

(2) Hippolyte Martin. Rech. anatomo-path. et expér. sur le tubercule. Thèse Paris, 1879.

(3) Cadiat. Traité d'anatomie générale, t. I, 1879, p. 291.

(4) L.-G. Dubar. La tuberculose de la mamelle. Th. Paris, p. 58, 1881.

(5) Mercur. *Phil. Medical Times* ; 14 juillet 1883.

inflammation simple ; elle n'en diffère que par la tendance à former des nodules tuberculeux et à subir la transformation caséeuse.

Le *tubercule miliaire* n'est pas une entité histologique : c'est le *résultat* d'une *maladie originale*, ou le produit de cette maladie.

Pour M. Hanot (1), dans le rein comme dans le foie la tuberculose s'accompagne plutôt de lésions dégénératives que de lésions inflammatoires proprement dites. Sans doute autour des granulations les cloisons du tissu cellulo-vasculaire sont épaissies et infiltrées de petites cellules rondes, mais, ce qui prédomine à leur égard, c'est l'altération granulo-graisseuse de l'épithélium dans les tissus resserrés et étouffés par cette production abondante de cellules dans les cloisons fibreuses qui les entourent. Il applique en somme au tubercule hépatique la théorie générale de la cirrhose par sclérose comprimant le parenchyme, telle qu'elle existait depuis Gubler (th. agrég., 1853).

M. Hanot, qui résume parfaitement les opinions admises en 1883, décrit la granulation un néoplasme inflammatoire, mais spécial par certains de ses caractères, *nodulaire*. Pourtant M. Grancher a signalé les prolongements de la zone d'envahissement, les tubercules en nappes, infiltrés, conglomérés *aboutissant à la caséification*. Mais le pus, les productions syphilitiques, les tumeurs diverses peuvent subir la transformation caséeuse.

La caractéristique de la tuberculose est donc difficile à trouver dans ses produits et M. Hanot pense que le bacille découvert par Koch pourrait bien donner le critérium cherché.

Nous n'insisterons pas davantage sur les idées de cet auteur qui a tant fait pour l'anatomie pathologique du foie. Comme il est en pareille matière le maître incontesté, nous aurons occasion de citer des travaux pour chaque point de détail et de nous y reporter comme à une base fixe et à un guide sûr.

Pour le professeur Lannelongue (2) la formation de la caverne tuberculeuse sous-périostée ou osseuse est semblable en résumé au mode, de formation de la caverne pulmonaire. Autour du nodule tuberculeux du début les tissus conjonctifs environnants sont irrités, prolifèrent et tendent à lui former une paroi enkystante. La paroi irritée par les microbes tuberculeux est elle-même envahie. Les follicules qui se forment dans son épaisseur, se développent, se caséifient plus tard et augmentent ainsi la cavité. Cet accroissement ne se fait pas d'une façon régulière, la paroi tuberculeuse pousse une série de prolongements, qui, suivant les interstices celluleux, s'avancent graduellement vers le derme. Ce dernier est bientôt envahi, puis le ramollissement et la liquéfaction des parties infiltrées se produisent, et bientôt une ouverture se trouve créée dans la région cutanée atteinte ; cela permet au foyer tuberculeux de se vider à l'extérieur.

Voici comment Duplay résume ses idées sur la question (*loc. cit.*, p. 863) : le bacille tuberculeux pénétrant les tissus par la voie vasculaire, s'arrête en un point, provoque autour de lui un travail de réaction inflammatoire, et donne naissance au follicule tuberculeux ; la réunion d'un petit nombre de ces follicules aboutit à la granulation grise. La réunion de plusieurs granulations donnera une lésion plus volumineuse, mais formant un noyau relativement cir-

(1) HANOT. *Rapports de l'inflammation et de la tuberculose.* Th. agrég., 1883, p. 82.

(2) LANNELONGUE. Abcès froids et tuberculose osseuse. *Bull. Soc. chirurgie*, 1882, p. 491.

conscrit qui, se caséifiant à son centre, s'entourera d'une zone fibreuse à sa périphérie, et se présentera sous l'aspect d'une petite masse jaunâtre, ayant la consistance du mastic : c'est le tubercule cru. Enfin, l'infiltration diffuse d'un tissu par les follicules provoque les masses d'infiltration caséeuse. Tous ces états se reconnaissent facilement à l'œil nu ; la recherche et la découverte du bacille dans leur sein en affirme la nature ; mais lorsque cette recherche reste vaine l'expérimentation permet seule de trancher la question. L'auteur semble admettre que la transformation caséeuse résulte de l'oblitération des vaisseaux.

H. Martin (1) se base sur les injections expérimentales, qui produisent de faux tubercules périvasculaires, et, après avoir démontré que les injections de particules irritantes ou inertes donnent des altérations semblables à celles de la tuberculose, il conclut à une évolution spéciale du tubercule. Pour lui, c'est une lésion périvasculaire ; une endovascularite dont l'agent initial détermine une édification fibro-caséeuse autour de lui, et, par conséquent, autour du vaisseau qui le contient, d'autre part.

Il n'est que l'expérimentation qui puisse donner des résultats fixes en fournissant la preuve de la nature vivante de l'agent infectieux ; ce qui a été établi par H. Martin. Le tubercule expérimental déterminé par une poussière banale, lycopode par exemple, s'entoure de cellules géantes, mais l'inoculation de ce produit ne reproduit pas la maladie. Le tubercule infectieux se reproduit au contraire indéfiniment.

Dans les plus récentes publications sur ce sujet, comme celle de M. Roger (2), les idées sur l'anatomie pathologique de la tuberculose sont ainsi résumées. Le tubercule se présente sous deux formes, granulations et masses caséeuses. Les deux formes sont constituées par la présence en plus ou moins grand nombre de nodules, ceux-ci invisibles à l'œil nu ; mais ces nodules mêmes peuvent manquer dans certains cas, pleurésies, synovites, etc., qui sont pourtant d'origine tuberculeuse. La caractéristique n'est donc pas anatomique, elle est bacillaire ; et c'est Koch qui l'a donnée. En examinant pourtant au point de vue rétrospectif la constitution du tubercule on trouve que ce qui le caractérise, c'est l'arrangement réciproque des éléments qui entrent dans sa constitution. Théoriquement, il est formé de trois zones : cellule géante grenue ; cellules épithélioïdes dont le protoplasma est abondant et un peu granuleux et enfin, couronne de cellules embryonnaires. Ces éléments sont englobés dans une gangue amorphe pour certains auteurs, réticulée pour d'autres. Le tout constitue une production non vasculaire. Le produit adulte de l'action du bacille sur les tissus possède une histogenèse.

L'auteur expose la querelle pendante entre Koch et Baumgarten sans conclure directement.

On voit qu'au bout de cette longue revue, l'esprit n'est pas plus satisfait qu'avant l'emploi du microscope. A peine les partisans de la spécificité trouvent-ils un caractère, cellule géante, dégénérescence centrale,

(1) H. Martin. Rapports anatomiques et cliniques de la scrofulose avec la tuberculose. *Revue de médecine,* 1884.

(2) Roger. *Traité de médecine,* vol. I, p. 642, 1891.

que les partisans de l'inflammation retrouvent ce même caractère dans la syphilis, la morve, la lèpre, etc., en sorte que les anatomo-pathologistes qui essayent d'écrire l'histoire de la tuberculose ne font en somme qu'ajouter de nouveaux traits à celle des infections chroniques. Après le tubercule miliaire de Virchow, le nodule à trois zones de Langhans, la cellule géante de Schüppel, le follicule élémentaire des auteurs français, on constate que, comme au temps même de Virchow, les lésions dues à la tuberculose ne peuvent tenir dans le cadre étroit de la granulation, si remanié qu'on le suppose. Alors on arrive, avec M. Grancher, aux définitions de pathologie générale et l'on regarde les lésions de la tuberculose comme une inflammation compliquant une dégénérescence. On constate déjà deux modes à cette dégénérescence : elle peut être vitreuse d'abord, c'est la cellule épithélioïde; caséeuse ensuite. L'inflammation prétuberculeuse est mise en valeur. Les auteurs qui vont venir, se basant sur l'étude expérimentale pour trancher en faveur de telle ou telle opinion sur le tubercule, seront bientôt dépassés par les faits mêmes qu'ils décrivent, et le tubercule si souvent défini, restera, une formation nodulaire enkystée à centre caséeux (nodule fibrocaséeux) comme un des modes d'évolution de cette maladie protéiforme, la bacillose.

TROISIÈME PÉRIODE

TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE HUMAINE ET AVIAIRE. ÉTUDE DES LÉSIONS DONT ON CONNAIT LA SPÉCIFICITÉ PATHOGÉNIQUE

La recherche expérimentale du début de la tuberculose dans le foie compte déjà une bibliographie nombreuse. C'est R. Koch qui inaugure cette série. Mais pendant quelque temps on a confondu les résultats et on ne paraît pas s'être assez préoccupé :

1° De ce que l'on mêlait les expériences de tuberculose humaine avec celle de tuberculose aviaire, ce qui a une importance inutile à démontrer même lorsqu'on admet un dégré de parenté quelconque entre les deux bacilles.

2° De ce que l'on décrivait la tuberculose chez les animaux différents, lapins, cobayes, chiens, qui réagissent d'une façon différente et chez lesquels les lésions hépatiques sont loin d'être toujours comparables entre elles, et à celles de l'homme qui nous préoccupent surtout.

3° De ce que l'on ne tenait pas assez compte du procédé d'inoculation de la tuberculose, car il est maintenant reconnu que des doses massives de culture tuberculeuses peuvent amener une mort rapide avec des lésions très étendues du foie, mais sans traces du follicule tuberculeux classique.

Aussi tous les auteurs qui se sont occupés de l'histogenèse du tubercule par le procédé expérimental tournant autour de l'ancienne définition du tubercule, telle qu'elle est acceptée pour une forme réelle, mais répondant à une évolution différente et à un état adulte. Ils s'efforcent de retrouver ce type, sans pouvoir méconnaître la sclérose et la nécrose de coagulation qu'on trouve notée dans

leurs observations et qui constituent le fond de la lésion pendant un assez long délai.

Pour Robert Koch (1) et d'après les résultats obtenus par l'expérimentation, le bacille pénétrant dans les tissus est englobé par une cellule migratrice et se trouve de là transporté vers les ganglions qui constituent une barrière suffisante pour un grand nombre de microbes. Le bacille de Koch, très résistant, tuberculise le ganglion par la transformation des cellules migratrices en cellules épithélioïdes, dont le protoplasma subit la dégénérescence tuberculeuse. Le tubercule n'est autre qu'un amas de cellules épithélioïdes, et la cellule géante résulte de la multiplication incomplète de ces éléments, c'est-à-dire d'un processus de division qui n'entraine pas la segmentation totale de l'élément. La cellule épithélioïde devient donc l'élément prédominant du tubercule, son spécifique anatomo-pathologique.

Baumgarten soutient que, dans la formation du tubercule, « le leucocyte n'est plus qu'un agent secondaire, le premier rôle appartient aux cellules fixes du tissu où se développe le tubercule » (2).

C'est dans le fragment de tissu tuberculeux inoculé que se passe le premier acte. Là, le bacille prolifère, vivant au détriment du terrain sur lequel il se trouve ; pendant plusieurs jours, il y séjourne, s'y multiplie, s'y arme pour la lutte ; puis fait irruption du dehors, chemine entre les fibrilles, entre les cellules propres du tissu et non à l'intérieur des leucocytes. Ce sont ces cellules fixes du tissu qui formeront le tubercule, en prenant l'aspect épithélioïde ; la multiplication se fait par karyokinèse. Quelques-unes de ces cellules épithélioïdes se transformeront en cellules géantes, mais ce n'est qu'au 10e jour que les dilatations vasculaires interviennent et que les leucocytes viennent doubler les cellules épithélioïdes.

Baumgarten (3) reprend la question dans deux mémoires en 1889, et étudie très attentivement la formation du tubercule dans chaque tissu ; voici ce qu'il dit sur le tubercule expérimental dans le foie :

Il insiste sur le nombre relativement restreint des tubercules dans le foie. Au point de vue du développement histogénique, les tubercules du foie viennent après ceux du poumon, du rein, de la rate. Rarement les nodosités dépassent une tête d'épingle. On les rencontre surtout au niveau du bord tranchant de l'organe ; quant aux bacilles, ils peuvent se rencontrer dans le foie, en l'absence de réaction histologique et dans tous les éléments de l'organe. Les cellules épithélioïdes qui apparaissent d'abord, proviennent des cellules épithéliales du foie, et trahissent leur origine par leur forme cubique, leur protoplasma trouble d'une granulation grossière rappelant celle des cellules mères. Les cellules épithélioïdes provenant des cellules endothéliales possèdent une forme plus allongée, plus étendue et un corps protoplasmique un peu plus clair et de granulation plus fine ; ces distinctions disparaissent dans les dégénérations consécutives et ne trahissent plus leur origine différente.

Si les cellules endothéliales prolifèrent davantage, elles repoussent les éléments hépatiques qui conservent leurs limites précises ; car les cellules endothéliales proliférées en bourrelet dans le capillaire ne pénètrent pas entre les cellules hépatiques refoulées.

(1) Koch. *Mittheilungen aus den Kaiserlichen Gesundheitsamte*, vol. II.
(2) Baumgarten. Ueber Tuberkel. sc. *Zeitschrif. f. klin. med.*, 1885.
(3) Baumgarten. *Fortschritt der medicin*, 1889.

Si au contraire, la trabécule hépatique est la première altérée, la marche est si rapide qu'il devient difficile d'assigner à chaque tissu sa part de constitution définitive du nodule.

Ici, les cellules géantes apparaissent prématurément, ce qui confirmerait la loi posée par l'auteur que les cellules géantes surviennent d'autant plus tôt et plus nombreuses que les bacilles sont moins nombreux.

Dans la tuberculose du tissu interstitiel du foie, c'est aux frais des espaces portes et par prolifération endothéliale de la lumière des vaisseaux portes et des canalicules biliaires que se forme le nodule tuberculeux ; on constate aussi la formation de néo-canalicules dont l'endothélium à son tour subit les mêmes modifications. Quant aux leucocytes leur rôle est, surtout dans le foie, absolument secondaire ; ils sont très peu nombreux.

La caséification est tardive dans le foie, et il ne dépasse pas le centre du nodule.

Comme Héring, Watson, Cheyne, Baumgarten pense que la néoplasie tuberculeuse est surtout, dans le foie, dépendante de la transformation épithéliale ; il s'appuie sur la ressemblance des éléments tuberculeux et des cellules hépatiques ; sur les multiplications nucléaires des cellules limitrophes du tubercule.

Metschnikoff (1) admet que la cellule géante se forme par fusion de deux ou de trois cellules épithélioïdes. Celles-ci surviennent des éléments mésodermiques ; une cellule parenchymateuse différenciée comme celle du foie ne peut avoir de rôles phagocytaires. Pour lui ce rôle est dévolu à deux éléments, les microphages, leucocytes à noyaux multiples, ne se colorant par les dérivés colorés de l'aniline que dans leurs noyaux et les macrophages, plus volumineux, ne possédant qu'un seul noyau, et dont tout le protoplasma fixe les couleurs d'aniline, ce qui les rapproche des cellules du violet, de Waldeyer (cellules fixes qui se colorent par le violet de dahlia, et des cellules granuleuses (Mastzellen) d'Erlich.

Stschartny et Yersin ont émis à propos de tuberculoses différentes de celle dont nous nous occupons.

Le professeur Cornil (2) tirant ses résultats à la fois de la clinique et de l'expérimentation arrive à une opinion moins exclusive mais beaucoup plus vraie. Pour lui tout peut être englobé dans le processus tuberculeux, dont les éléments réagissent et se multiplient d'abord, puis subissent la transformation caséeuse. Voici d'ailleurs ses paroles : « Les cellules fixes des tissus, des endothéliums vasculaires, les cellules épithéliales des muqueuses et des organes glandulaires, tels que le foie et le rein, sont les premières à entrer en multiplication et reproduisent des cellules épithélioïdes. Celles-ci constituent par leur agglomération le premier rudiment de la néoplasie tuberculeuse et se multiplient ensuite à mesure que le même processus enrichit les parties voisines. A ces éléments viennent s'ajouter les cellules migratrices sorties des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

MM. Hanot et Gilbert (3) ont décrit une cirrhose expérimentale du cobaye fort intéressante au point de vue doctrinal, et nous reproduirons ici leurs conclusions car elle nous paraît fort semblable à celles que nous avons observées

(1) Metschnikoff. *Annales de l'Institut, Pasteur*, juillet 1887.

(2) Cornil. *Etudes sur la tuberculose*, 1887, et *Journal des conn. médicales*, janvier-février 1888.

(3) Hanot et Gilbert. Cirrhose tuberculeuse. *Société de biologie*, séance du 25 octobre 1890.

nous-mêmes. Pour eux, le processus qui conduit la tuberculose à la cirrhose hépatique est d'une détermination difficile. Toutefois, disent-ils, nous inclinerions à penser que la cirrhose tuberculeuse est originairement spécifique, bacilliaire, pour trois ordres de considérations : 1° parce que l'évolution scléreuse des produits bacillaires est de constatation fréquente, ainsi que l'on établit les recherches de M. Grancher ; 2° parce que la topographie de la cirrhose tuberculeuse expérimentale est comparable à celle de l'infiltration tuberculeuse du foie produite par inoculations intra-veineuses ; 3° parce que les tubercules qui existent avec la cirrhose tuberculeuse manifestent une grande tendance à la sclérose, marquée par la prédominance du tissu conjonctif à leur centre, c'est-à-dire dans leur partie la plus ancienne.

On voit que la question des lésions de la tuberculose indépendante du tubercule classique est fort nettement posée par les auteurs autorisés auxquels est due l'observation.

Dans ces derniers temps, MM. A. Guilbert et J. Girode, au congrès de la tuberculose de 1891, ont étudié spécialement la part que prennent ou non les cellules hépatiques à la constitution des tubercules. Dans le foie d'un lapin sacrifié 15 jours après une inoculation de tuberculose humaine, ils ont trouvé un très grand nombre de cellules hépatiques ce karyokinèse ; toutes les figures étaient représentées, mais les éléments en multiplication étaient disséminés partout sans prédominance au niveau des tubercules, et ils ne contenaient pas de bacilles.

Les granulations ont essentiellement pour point de départ les leucocytes. Sous l'influence des bacilles, ceux-ci se transforment en cellules épeithélioïdes et géantes. On trouve tous les intermédiaires entre la cellule épithélioïde la plus simple mononucléée et dérivant d'un seul leucocyte, et les formes géantes à noyaux multiples centraux ou le plus souvent périphériques, résultant de la coalescence et de lafusion de plusieurs éléments migrateurs.

Au niveau des tubercules, les capillaires se distendent et les travées parenchymateuses sont refoulées. Tantôt les cellules hépatiques s'allongent, montrent un protoplasma atrophique, et un noyau qui, loin de se diviser, s'atrophie et ne prend presque plus les colorants. Ailleurs le protoplasma disparaît seul ; les noyaux conservent tous leurs caractères et se reconnaissent quelque temps au milieu des tubercules, leur teinte plus claire et leur grand diamètre les distinguant des noyaux leucocytiques. On ne peut dire ce qu'ils deviennent ultérieurement, s'ils disparaissent par atrophie, ou si, parmi les noyaux en karyokinèse dans les tubercules, il en est qui émanent des cellules hépatiques.

Quoi qu'il en soit, contrairement à Baumgarten les auteurs n'ont pas trouvé que les cellules hépatiques prissent part à la constitution initiale des tubercules. Leur rôle passif est incontestable dans les conditions expérimentales où ils se sont placés.

Les recherches faites sur l'histogenèse du tubercule hépatique à la suite des injections de culture aviaire portent ces auteurs à penser que les cellules endothéliales ne restent pas indifférentes à la constitution des lésions, mais il est certain que les bacilles se trouvent essentiellement aux prises avec les leucocytes. Ces auteurs se rallient donc pleinement à la théorie du tubercule telle que l'a formulée Koch.

Tuberculose aviaire, spontanée et expérimentale.

L'histoire de la tuberculose aviaire et des lésions hépatiques qu'elle détermine soit spontanément, soit expérimentalement, mérite que nous nous y arrêtions, c'est un des points les plus importants de la question que nous avons à traiter.

L'identité de la tuberculose des gallinacés avec la tuberculose humaine fut tout d'abord admise à la suite des travaux de Koch sur le bacille de la tuberculose. Ce bacille est en effet morphologiquement semblable à celui que R. Koch avait décrit chez l'homme, et c'est lui qui le décrivit aussi le premier dans les productions caséeuses de la poule. Ribbert, Babes, Cornil et Mégnin le retrouvèrent aussi ; ces derniers auteurs insistent même sur l'abondance des bacilles dans les cellules géantes. M. Nocard annonça que les poules picorant les crachats de tuberculeux pouvaient devenir phtisiques, et sa communication parut assez importante pour que l'hygiène s'emparât de la question.

Mais MM. Straus et Wurtz firent ingérer à 7 poules des crachats tuberculeux pendant des périodes de 6 à 12 mois, avec un résultat complètement négatif.

Rivolta, en 1889, a émis l'idée qu'il pouvait exister une différence entre la tuberculose humaine et la tuberculose aviaire. En 1890, Mafucci a tenté de différencier ces deux tuberculoses, et Koch, au congrès de la tuberculose, a également dit que, d'après les caractères spéciaux de certaines cultures, il pensait à établir une distinction entre les deux tuberculoses. MM. Straus et Gamaleia (1) ont consacré à cette question un mémoire important dans les *Archives de médecine expérimentale*, dont voici les conclusions. Pour eux, il y a identité de forme et de réaction aux principales couleurs d'aniline entre les bacilles humains et aviaires, pourtant ce sont deux espèces tout à fait différentes, leurs réactions biologiques sont très différentes. Le bacille humain ne se développe pas à 45°, et cette température favorise beaucoup le développement de l'aviaire. Les effets pathogènes sont opposés. Le chien prend la tuberculose humaine, il est presque réfractaire à l'aviaire, la poule prend la tuberculose du faisan, elle est absolument réfractaire à celle de l'homme. Les rongeurs, lapins et cobayes, ont de la réceptivité pour les deux bacilles, mais les effets produits par l'infection expérimentale sont tout à fait différents. Le bacille humain détermine des tubercules, l'aviaire une septicémie spéciale étudiée déjà par Yersin, dans sa thèse.

Les caractères des cultures sont tous aussi nets, la culture humaine était obtenue suivant le procédé de Koch avec de la tuberculose inoculée au cobaye. Au bout de 15 à 20 jours on sacrifie l'animal, on enlève avec tous les soins nécessaires les ganglions infectés et la rate et on broie le tout. C'est la pulpe ainsi obtenue qui est inoculée avec un fil de platine aux tubes contenant du sérum gélatiné, additionné de 1 0/0 de glycose. Au bout de 2 semaines, les tubes portés dans l'étuve à 37° ont montré des colonies de bacilles de Koch. On peut transplanter ces cultures sur gélose glycérinée, mais en se servant des produits

(1) Straus et Gamaleia. *Arch. de méd. expérimentale*, 1891.

de 5e ou de 6e génération. La culture ainsi obtenue a des caractères précis, elle est sèche, terne, écailleuse, parsemée de petites saillies comme verruqueuses. La culture de tuberculose aviaire, au contraire, forme une traînée blanche, grasse, luisante et humide, qui ne procède pas de la fusion de colonies isolées, mais du développement d'une même plaque gaufrée et gaudronnée d'aspect.

MM. Cadiot, Gilbert et Roger (Soc. biologie, 11 oct. 1890) avaient déjà constaté que le cobaye prenait très difficilement la tuberculose des poules, mais ils pensaient que le lapin n'y est pas réfractaire. Ils ne faisaient donc pas deux espèces distinctes des 2 bacilles ; et à l'apparition du mémoire de MM. Straus et Gamaleia ils protestèrent à la Société de biologie et rappelèrent leurs résultats antérieurs. Le congrès de la tuberculose permit à chacun de prendre ses positions dans la question. Il y fut en effet établi deux points très importants de pathologie comparée, le premier ayant rapport aux mammifères et le second aux oiseaux. Tout d'abord, on admit sans contester que la tuberculose humaine et celle des mammifères étaient très vraisemblablement analogues ; M. Chauveau et M. Nocard se chargèrent de cette démonstration.

M. Chauveau, se basant sur trois séries d'*inoculations de la tuberculose humaine au bœuf* : 1° par la voie digestive ; 2° par les injections intra-veineuses ; 3° par les injections sous cutanées, conclut, de l'apparition de lésions tuberculeuses chez les bœufs ainsi inoculés, à l'identité de la tuberculose humaine et de celle du bœuf. Il a constaté, dès 1873, au cours de ces recherches, que les injections de matière tuberculeuse humaine au voisinage des articulations avaient pu déterminer des tumeurs blanches, et avait conclu, dès cette époque, à la nature tuberculeuse de ses arthrites ; de plus, dans les productions de lésions tuberculeuses locales, il put constater la limite de la maladie, localisée au point infecté et arrêtée par la barrière formée par le premier ganglion ; arrêt qui, après s'être maintenu pendant des années, pouvait tout d'un coup être franchi et devenir le point de départ de la maladie générale.

M. Nocard conclut, de l'identité des lésions anatomiques et histologiques, des cultures de bacilles présentant les mêmes aspects morphologiques, de l'inoculabilité des bacilles, à l'identité du bacille de la tuberculose du cheval et du porc à celui de l'homme.

Mais pour la tuberculose des oiseaux, les choses n'allèrent pas si aisément. MM. Straus et Gamaleia persistèrent dans les conclusions de leur mémoire et montrèrent aux membres du congrès les caractères différentiels des cultures sur un nombre considérable de tubes en expérience. M. Chauveau se rangeant à leur avis, leur apporta l'appui de sa grande autorité. M. William Vignal conclut de ses expériences que le bacille aviaire isolé par Roux et Nocart est absolument différent de celui de Koch ; pour lui ce n'est pas un bacille atténué ; mais il est possible que la tuberculose provienne de bacilles divers. M. Vignal a inoculé avec des crachats de tuberculeux une série de cobayes qui sont tous morts, et un seul faisan qui est resté vivant et bien portant.

MM. Grancher, Courmont et Dor, Roger, Gilbert et Cadiot, n'acceptèrent pas entièrement ces résultats, leurs réserves peuvent se résumer ainsi : La tuberculose humaine et la tuberculose aviaire se distinguent par leur morphologie, par leurs réactions et par leur action pathogénique. D'une façon générale, la tuberculose humaine ne s'inocule pas aux gallinacés, et la tuberculose des gallinacés n'est pas inoculable aux mammifères, cependant des cas exceptionnels semblent prouver la possibilité de ce passage et de cette transformation.

Entrons maintenant dans le détail des faits histologiques. Ils se divisent en deux séries ;

La tuberculose aviaire dans le foie peut se montrer comme nous l'avons dit, de deux façons, soit spontanément, chez les gallinacés, soit chez les mammifères soumis à l'inoculation directe de culture pure. Ces deux formes ont fait chacune l'objet d'une étude importante qu'il nous faut résumer avant de donner nos résultats personnels.

L'histologie pathologique du foie des volailles a été faite par MM. Cadiot, Gilbert et Roger, l'hépatite expérimentale a été étudiée par M. Yersin.

MM. Cadiot, Gilbert et Roger (1) ont examiné sept poules et deux faisans. Chez la poule, ce sont des masses caséeuses, blanchâtres, dont les dimensions varient de celles d'une fine poussière à celle d'une noisette.

La première étape de l'évolution tuberculeuse dans le foie de la poule, est marquée par le développement sous l'influence bacillaire d'un amas épithélioïde, que circonscrivent des cellules rondes et fusiformes. Autour de cet amas initial naissent de la même façon d'autres amas épithélioïdes. Cependant, la partie centrale de l'amas initial subit la transformation vitreuse ; la partie centrale des amas consécutifs dégénère bientôt de même. La nécrobiose vitreuse tend à se substituer à la néoplasie tuberculeuse, pendant qu'à la périphérie du tubercule se dresse une barrière fibreuse. Le tubercule peut ainsi devenir inactif, transformé complètement en une masse vitreuse enkystée. Mais il n'en est pas ainsi ordinairement : pendant que les parties anciennes du tubercule dégénèrent, les bacilles franchissent la barrière fibreuse imparfaite qui les limite et se répandent dans le tissu sain, dont ils opèrent la tuberculisation.

Le processus dans le foie du faisan est tout d'abord semblable, mais il aboutit à la formation de masses amyloïdes tout à fait différentes. Les auteurs le résument ainsi : Tout d'abord, s'arrête en un point du foie une colonie de bacilles tuberculeux qui se multiplient, amènent et provoquent la genèse réactionnelle d'un nid de cellules épithélioïdes. Autour de ce nid se groupent des cellules rondes, puis se forme une coque scléreuse qui, sur une surface de section, prend l'aspect d'une paroi vasculaire. Cette barrière est insuffisante à enrayer l'évolution du processus tuberculeux. Les bacilles la franchissent, se répandent en dehors d'elle, se multiplient, amènent le développement de nouveaux nids de cellules épithélioïdes qui circonscrivent de nouvelles bandes fibreuses. Les bacilles gagnent ainsi de proche en proche, suscitant la réaction épithélioïde et la néoformation d'un tissu scléreux, qui, nous l'avons vu, subit la dégénérescence amyloïde. Lorsque les tubercules ont atteint certaines dimensions, dans leurs parties centrales le tissu conjonctif s'épanche, les éléments épithélioïdes entrent en régression, les bacilles cessent d'être colorables ; mais à leur périphérie se présente une zone active extrêmement riche en bacilles et en éléments épithélioïdes dont la progression n'a pour limite que la vie de l'animal.

Comme on le voit, le même bacille détermine deux sortes de lésions dégénératives, là, la dégénérescence vitreuse, là, la dégénérescence amyloïde, consécutives à une même lésion inflammatoire. Mais les auteurs ne nous renseignent pas sur l'origine des cellules épithélioïdes.

M. Yersin (2) a étudié les lésions qu'on obtient en injectant dans le système veineux des lapins, une certaine quantité de culture du bacille de la tuberculose aviaire obtenue sur un milieu glycériné (procédé de Roux et Nocard).

(1) Cadiot, Gilbert et Roger. Note sur l'anatomie pathologique de la tuberculose du foie chez la poule et le faisan. *Soc. biologie*, 18 octobre 1890.

(2) Yersin. Études sur le tubercule expérimental. *Ann. Inst. Pasteur.*

Dans le premier septénaire, il a observé, sur le foie des animaux inoculés, puis sacrifiés, des colonies bacillaires en prolifération active dans les capillaires sanguins. Le foie, à l'œil nu, n'a subi aucune modification, et on ne trouve nulle part ni leucocytes en excès, ni bacilles dans les leucocytes.

A partir du 9e jour (2e septénaire), on trouve de petits nodules nombreux, groupés le long des espaces portes et formés par une accumulation de leucocytes migrateurs dans les fins capillaires ; ce sont les phagocytes de Metchnikoff ; ceux-ci sont en ces points dilatés en ampoule, souvent au milieu du nodule, on aperçoit un espace plus clair, où l'on voit, à l'immersion, de nombreuses cellules migratrices dans les capillaires, dont les parois sont enflammées, car les noyaux de leur endothélium paraissent gonflés et ils se colorent fortement. Les cellules sont arrondies en croissant. Puis, les leucocytes, dont la plupart contiennent des bacilles, se rétractent formant les cellules épithélioïdes et se groupent en couches concentriques formant des tubercules, autour desquels les cellules épithélioïdes s'accusent plus nettement, tandis qu'au centre des nodules, là où les bacilles par leur multiplication incessante ont réduit leurs phagocytes en un détritus homogène, s'observe avec netteté la formation des premières cellules géantes. La cellule hépatique elle-même, ne contient pas de bacilles ; les noyaux se colorent bien, leur protoplasme paraît normal. Pendant le 3e septénaire, les tubercules commencent à devenir confluents ; il y a beaucoup de cellules géantes.

A cette période, le foie est hypertrophié à l'œil nu, les lobules hépatiques sont plus difficiles à distinguer, les gros vaisseaux plus écartés entre eux qu'à l'état normal. Les capillaires dilatés présentent : 1° des noyaux endothéliaux très visibles et très gonflés ; 2° une obstruction par un gros nodule arrondi ou cylindrique formé de cellules épithélioïdes, de leucocytes et de cellules géantes avec de nombreux bacilles ; mais peu d'entre ceux-ci sont contenus dans les noyaux leucocytaires. Jamais le tubercule ne devient apparent. Jamais il ne se caséifie.

Ajoutons, pour compléter cet historique, que MM. Grancher et Ledoux-Lebard (1), dans un travail récent sur la tuberculose expérimentale, ont constaté qu'avec des doses faibles de culture de tuberculose on obtient au bout de 2, 3, 4 à 6 mois, avec d'autres lésions, d'autres symptômes, et que le type expérimental réalisé par M. Yersin peut se trouver complètement modifié. On rencontre dans le foie en particulier des tubercules en voie de rétrocession ; ce qui est à comparer avec les récents travaux de M. Robert Koch, constatant la guérison des dégénérescences cellulaires du foie sous l'action de la tuberculine. Ces résulats sont assez importants pour nous permettre d'expliquer les différences qui se présentent entre la tuberculose expérimentale et la tuberculose acquise.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de notre maître M. le professeur Straus, examiner un certain nombre de foies de cobayes et de lapins rendus expérimentalement tuberculeux par des procédés variés : inoculations sous-cutanées, intra-péritonéales, injections intra-veineuses de cultures de tuberculose aviaire.

Sans avoir la prétention de refaire le travail si consciencieux de M. Yersin, et de suivre comme il l'a fait jour par jour les progrès de la tuberculose, nous avons tenté de dégager le processus général de l'évo-

(1) Grancher et Ledoux-Lebard. Tuberculose expérimentale. *Société de biologie,* 14 février 1891, p. 111.

lution des lésions hépatiques pour le comparer à celle que détermine la tuberculose humaine, et nous avons trouvé que les résultats variaient d'une façon notable avec les animaux employés. L'ensemble des lésions diffère en effet chez le lapin et chez le cobaye, comme on le verra dans les observations.

D'après nos recherches sur le lapin on peut rencontrer trois états différents : ou il n'y a rien de gros ; ou il y a des cellules géantes et des traînées intra-vasculaires composées de cellules géantes et de cellules embryonnaires ; c'est ce que nous voyons dans nos premières observations qui se rapprochent beaucoup du type Yersin ; ou enfin, les cellules géantes, intra-vasculaires et isolées qui paraissent n'avoir qu'une existence transitoire ont disparu sans devenir le centre de follicules tuberculeux et il n'existe plus qu'une sorte de cirrhose aiguë ayant son siège dans les espaces portes et envahissant les lobules : elle transforme les travées hépatiques en néo-canaux biliaires, mais n'évolue nulle part en granulations tuberculeuses vraies, quoiqu'elle forme des masses parfois considérables.

Chez le cobaye, la tuberculose aviaire inoculée affecte surtout ce type de cirrhose à marche rapide, ou, si l'on préfère, d'inflammation aiguë des espaces portes et nous n'avons pas rencontré sur nos pièces ce semis de cellules géantes intra-vasculaires, si caractéristique chez le lapin ; mais il existe une lésion peu accentuée, il est vrai, qui manquait chez ce dernier, c'est la nécrose du parenchyme.

D'autre part, les cas de tuberculose aviaire spontanée que nous rapportons et qui proviennent d'animaux du Muséum, diffèrent beaucoup des lésions expérimentales : elles diffèrent même entre elles ; les tubercules du foie du faisan présentent au plus haut degré la transformation amyloïde qui manque chez l'ibis. Ce dernier animal offre au contraire une disposition toute particulière de ses nodules caséeux, qu'entoure une collerette serrée de cellules géantes. Nous pouvons donc conclure que la tuberculose aviaire expérimentale varie suivant l'espèce des animaux en expérience et aussi suivant les doses employées ; qu'elle peut différer de la forme spontanée, laquelle n'est pas toujours identique chez tous les oiseaux.

Obs. I. — *Tuberculose aviaire. Lapin. Inoculation intra-veineuse à dose massive, Mort en huit jours.* — Laboratoire de M. le professeur Straus. — Foie durci dans l'alcool absolu, coloré soit à l'hématoxyline éosinée, soit au carmin d'alun.

A un faible grossissement, l'orientation régulière des lobules est conservée, et chacun d'eux apparaît parsemé de petites taches assez

régulièrement disposées et présentant un centre réfringent qui se colore assez vivement en rose par l'éosine. A côté de ces petites taches, on en observe de plus grosses, très irrégulières, dont le centre n'est pas réfringent, mais qui sont au contraire parsemées de noyaux ; elles sont moins abondantes. Ces deux espèces de nodules, fort petits, se trouvent très irrégulièrement disséminés dans les lobules, quelques-uns sur un seul champ d'une coupe en présentent de 60 à 100 ; d'autres seulement 10 à 15. Les autres lésions ne peuvent bien se détacher qu'à un plus fort grossissement ; aussi nous commencerons par l'étude des lésions nodulaires. Si l'on prend les plus petites des taches à centre clair, on voit qu'elles ont un siège intertrabéculaire ; il en est qui sont circonscrites encore par l'endothélium des capillaires et qui écartent légèrement les travées hépatiques à leur contact. Elles présentent deux ou trois noyaux très volumineux, fixant fortement le réactif, et disposés au centre de l'élément. Le protoplasma est rempli de granulations claires et il présente la réfringence spéciale de la dégénération vitreuse. On rencontre de ces éléments qui ne sont guère plus gros qu'une grosse cellule du foie, d'autres sont plus tuméfiés ; les noyaux qui en occupaient le centre ont disparu ; ceux de l'endothélium ont été englobés dans la masse en dégénérescence et le tout a la forme d'une cellule géante intra-vasculaire ainsi disposée : à la périphérie, une couronne de noyaux grêles et allongés ; au centre, une masse vitreuse et homogène. A leur début, ces cellules ont les plus grandes ressemblances avec des trabécules hépatiques dont les cellules seraient tuméfiées, mais ce dernier processus est exceptionnel dans le foie que nous observons ; les cellules hépatiques sont refoulées, comprimées et aplaties, elles gardent pourtant leur protoplasma granuleux et ne paraissent pas réagir d'une façon spéciale. Viennent ensuite les nodules plus volumineux parsemés de noyaux. Ils sont moins abondants. On les voit formés aussi par des amas intra-vasculaires ; les uns sont sphériques et dilatent régulièrement le vaisseau. Ils prennent alors un aspect rappelant assez un glomérule du rein : ils sont composés de cellules polyédriques tassées, à gros noyaux sphériques, mais dont le corps protoplasmique granuleux est bien visible. Sur un point de ces nodules on voit parfois le protoplasma de quelques éléments se tuméfier et se souder de façon à former la masse claire à granulations homogènes de la cellule géante en dégénération. Ces ilots volumineux ne sont pas toujours sphériques : il en est d'allongés, de renflés en bissac ; ils se coulent dans les capillaires, refoulent le tissu hépatique et se substituent à lui. Dans ces boyaux allongés, la cellule géante apparait de place en place, comme un terme ultime de

dégénération. Enfin, au voisinage des espaces portes, la lésion prend un caractère beaucoup plus diffus, que l'on pourrait comparer à une cirrhose interstitielle aiguë. Voici ce que l'on observe : les capillaires sont remplis de cellules tassées qui forment non pas des îlots, mais des séries linéaires. Les tubercules hépatiques sont morcelés ; des blocs de cellules sont isolés par ce processus qui s'accompagne d'hypertrophie d'un certain nombre de fibrilles conjonctives appartenant au stroma du foie. De place en place, on rencontre dans ce processus inflammatoire, des cellules géantes formées comme précédemment, et ces cellules se retrouvent à la périphérie de l'îlot. De même l'inflammation des capillaires est diffuse et ne se trouve nulle part limitée, en sorte qu'on ne voit pas de tubercules, au sens précis du mot, mais seulement un certain nombre de lésions dont chacune est comparable aux lésions d'ordre tuberculeux. Que deviennent les cellules du parenchyme? Celles des grandes voies biliaires ne paraissent pas atteintes; celles des travées hépatiques sont aplaties et déformées comme nous l'avons vu ; au milieu des foyers de sclérose tuberculeuse elles se tuméfient, se remplissent de granulations homogènes, et prennent par l'éosine la même teinte que les cellules géantes du voisinage. D'autres se réduisent à un tout petit corps protoplasmique possédant un noyau volumineux ; elles paraissent donc s'atrophier, mais on ne distingue pas bien sur la pièce la marche de leur disparition.

Sur d'autres points, au contact des cellules géantes intra-vasculaires isolées, les cellules hépatiques des travées subissent une modification de leur protoplasma tout à fait semblable à celles que nous venons de décrire, et ressemblent extérieurement à ces mêmes cellules géantes, au point que, si on ne suivait directement une travée hépatique, on croirait se tromper, et observer une formation endovasculaire.

Elles participent donc, dans une certaine mesure, très restreinte à la vérité, aux lésions que nous venons de décrire.

Jetons maintenant un coup d'œil sur le tissu conjonctivo-vasculaire du foie pris dans son ensemble. Les veines sus-hépatiques sont dilatées, mais à peu près vides de sang. Dans quelques-unes cependant, on trouve des cellules hépatiques en assez grand nombre et même des cellules géantes détachées. En général, le tissu conjonctif glissonnien qui entoure les veines portes présente une infiltration cellulaire discrète, mais c'est toujours au contact même d'un espace que l'on observe cette cirrhose péricellulaire, accompagnée d'un nombre plus ou moins grand, mais relativement considérable par places, de fibrilles conjonctives que nous avons mentionnées.

Les petites cellules géantes intra-vasculaires, se trouvent au con-

traire beaucoup plus abondantes au voisinage des veines sus-hépatiques ; en somme, les lobules du foie du lapin étant très volumineux, on pourrait schématiser ainsi la distribution des lésions en allant de la périphérie au centre des lobules : Autour des espaces portes, existe la ceinture diffuse qui est si caractéristique et qui parait remplacer dans cette forme de tuberculose les tubercules massifs. Au delà se rencontrent les nodules d'aspect embryonnaire séparant les travées ; puis enfin, les cellules géantes pures occupent les dernières ramifications des capillaires, celles qui vont se jeter dans les veines sus-hépatiques.

Obs. II. — *Tuberculose aviaire. Lapin, dose moyenne en injection intraveineuse ; mort en six jours.* Laboratoire de M. le professeur Straus. — Les espaces portes sont le siège d'infiltration de petites cellules rondes disposées en trainées allongées plus ou moins volumineuses. Il existe également des cellules rondes arrêtées dans les capillaires, de sorte que la masse des noyaux qui parsèment les coupes du foie est notablement accrue. Par places, les accumulations des cellules des espaces portes portent sur le tissu lobulaire et elles isolent des groupes de cellules hépatiques qui sont ainsi entourées comme dans une cirrhose interstitielle à marche aiguë ; néanmoins elles restent très longtemps volumineuses, sans altération de leur noyau.

Les capillaires sont parsemés de cellules géantes de toutes tailles ; un grand nombre sont petites ; on peut en compter jusqu'à 20 et plus dans le champ du microscope avec un objectif Verick nº 2.

Elles sont reconnaissables à leur forme sphérique, à la situation périphérique de leur noyau. aux travées hépatiques qu'elles ont dilatées et refoulées, et surtout à leur protoplasma parsemé de granulations volumineuses, égales. transparentes et homogènes ; il en résulte que ce protoplasma parait très clair ; il se colore en rose vif par l'éosine. Celles qui sont un peu volumineuses présentent un état particulier de leur noyau qu'il nous parait bon de mentionner, car il diffère de celui qu'on rencontre d'habitude dans ces éléments. Si l'on rencontre presque toujours dans une même cellule, pourvu qu'elle soit assez volumineuse. des noyaux de volume moyen, légèrement allongés et disposés en collerette. on y trouve aussi quantité de noyaux beaucoup plus volumineux, occupant une partie quelconque de la cellule, disposés sous forme de plaque, parsemés de nucléoles, ou souvent sous la forme de boudins allongés. A côté de ces deux sortes de noyaux on en rencontre de très petits dispersés et aussi des boules de chromatine sphériques, inégales. groupées ensemble et réparties dans le protoplasma sans membrane d'enveloppe. Il suit de ces descriptions qu'un grand

nombre de ces cellules ne sont pas encore des cellules géantes, mais simplement des agglomérats intravasculaire en voie de multiplication, quoique leur protaplasma présente des réactions de dégénérescence. On rencontre des nodules intravasculaires de beaucoup plus gros volume, qui sont manifestement formés par l'union de plusieurs de ces cellules géantes et on constate alors ce fait curieux qu'elles ne s'accroissent pas indéfiniment pour donner un centre caséeux ; au contraire, on n'en rencontre pas dans les lobules d'aussi volumineux que ceux qui sont isolés ; et de petites cellules rondes qui les séparent, découpent régulièrement la masse, à laquelle convient mal d'ailleurs, le mot de nodule que nous venons d'employer, puisqu'elle est le plus souvent allongée dans un capillaire quelquefois démesurément distendu. On rencontre encore des capillaires remplis de petites cellules rondes qui ne présentent pas la métamorphose protoplasmique que nous avons signalée. Dans les espaces portes les plus atteints, on peut voir des débris de travées hépatiques transformés en travées biliaires et entourés d'une grande prolifération d'éléments dont beaucoup sont fusiformes ou étoilés ; mais c'est un phénomène assez peu marqué.

En résumé, les éléments décrits par M. Yersin comme cellules géantes se montrent très abondants, mais ils n'évoluent pas vers la formation de follicules de tuberculose caséeuse ; les amas nodulaires ou plutôt allongés que l'on trouve dans les lobules et qui paraissent représenter un degré plus avancé de la lésion n'évoluent pas non plus dans ce sens. Les blocs qu'ils forment sont plutôt comparables à ceux de la lèpre, le tissu qui les forme envahissant les vaisseaux du pourtour, détermine plutôt une cirrhose limitée autour des trabécules hépatiques, et enfin c'est ce dernier processus de cirrhose aiguë que l'on rencontre dans le tissu conjonctif des espaces portes où il empiète sur les lobules.

Là, il rejoint quelquefois les plus développés des amas intra capillaires et il en résulte des lésions diffuses, à contours extrêmement irréguliers, qui offrent un aspect singulier et assez difficile à s'expliquer quand on ne procède pas à l'analyse des différents éléments qui les composent. Les cellules hépatiques sont comprimées et étouffées comme dans le foie cardiaque ; nous avons vu qu'elles pouvaient se trouver tuméfiées lorsqu'elles étaient englobées dans le tissu surajouté. Elles ne présentent pas de stéatose dans les pièces montées à la glycérine ; beaucoup d'entre elles présentent plusieurs noyaux ; la charpente propre du foie, c'est-à-dire la trame mince, membraniforme qui englobe les cellules ne paraît pas modifiée.

Obs. III. — *Tuberculose aviaire. Lapin inoculé dans la chambre anté-*

rieure de l'œil. Laboratoire de M. le professeur Straus. — Dans les coupes du foie de ce lapin, la lésion prédominante est la sclérose avec accumulation de cellules embryonnaires dans les espaces portes. Elle est, par places, assez nettement systématisée pour former de véritables anneaux de sclérose à fibres conjonctives bien nettes. Le plus souvent, elle forme des traînées diffuses à contours irréguliers qui empiètent sur le tissu hépatique et englobent en beaucoup de points les ilots de cellules, lesquelles continuent à vivre dans le foyer scléreux. Les fibrilles conjonctives sont peu dessinées dans le centre des foyers ; les cellules très abondantes ont les caractères de cellules fixes, elles sont anguleuses et étoilées, le tissu conjonctif nouveau qui les sépare se colore à peine par les réactifs, en particulier par l'éosine ; il s'ensuit que son aspect est un peu celui du tissu muqueux ou du tissu conjonctif jeune. Les capillaires y sont très abondants. On rencontre un assez grand nombre de points de sclérose intralobulaire, constitués par des capilllaires dont quelques-uns sont bourrés de cellules qui rappelleraient une très petite cellule géante, mais dont la plupart ont simplement les caractères des capillaires à endothélium serré du tissu conjonctif et enflammé. Grâce à la transpprence des faisceaux connectifs à peine organisés, on peut facilement se rendre compte que les cellules très nombreuses de la tache de sclérose sont allongées ou anguleuses, qu'il n'y a presque pas de petites cellules rondes. Ces taches ont un contour irrégulier ; les cellules du foie s'arrêtent à leur bord et ne les pénètrent pas. Elles se propagent le long des capillaires, ce qui explique leur forme dentelée. Les vaisseaux dans les portions restées saines contiennent beaucoup de noyaux ; mais il n'existe pas de cellules géantes intravasculaires, à part les figures peu abondantes que nous avons signalées dans les points scléreux. Les cellules du foie sont tuméfiées, remplies de granulations opaques ; beaucoup forment des traînées où l'on ne distingue plus les contours de chaque élément et qui parsèment les noyaux volumineux. Il n'existe pas de stéatose systématisée ou diffuse ; en somme, dans ce foie, ce qui prédomine, ce sont les lésions inflammatoires formant une sclérose récente, débutant par les espaces portes et devenant intralobulaires par sa propagation le long des vaisseaux. Ces lésions sont très avancées, mais elles n'ont qu'un caractère inflammatoire qu'on ne pourrait attribuer à l'inoculation de tuberculose aviaire, si l'on n'avait les étapes précédentes.

Obs. IV. — *Tuberculose aviaire. Lapin inoculé deux fois, d'abord à faible dose, puis à dose massive*. Laboratoire de M. le professeur Straus. — Les voies biliaires de ce lapin étaient remplies de coccidies oviformes

ayant déterminé la végétation épithiliale et la sclérose habituelle, en sorte que l'étude ne peut guère porter que sur les lésions intralobulaires. Celles-ci sont très peu étendues. Il existe une dilatation régulière des capillaires, un grand nombre des cellules du foie présentent 3 ou 4 noyaux. On rencontre, mais en très petit nombre, des amas intravasculaires, qui, d'ailleurs ne subissent pas la transformation caséeuse. Il existe une accumulation de petites cellules embryonnaires, autour des espaces portes les plus fins, ceux qui ne contiennent pas de coccidies. Enfin. sur d'autres, on constate l'existence d'hémorrhagies capillaires au voisinage des veines portes gorgées de sang. Congestion porte et inflammation des espaces, voilà tout ce qu'on peut relever dans ce cas,

Obs. V. — *Tuberculose aviaire. Cobaye. Inoculation dans la veine jugulaire. Faible dose.* Laboratoire de M. le professeur Straus. — Les coupes du foie présentent un aspect tout à fait différent de celles du lapin.

On voit à un faible grossissement que le pourtour des espaces portes est occupé par de très larges marbrures, débordant plus ou moins sur le tissu hépatique, ayant un contour irrégulier, mais en général, se rapprochant de la forme polycyclique et tranchant d'une façon extrêmement apparente sur le reste du tissu, parce qu'elles semblent presqu'entièrement composées de petites cellules à noyaux pressés ; aussi sont-elles d'un bleu intense sur les coupes colorées à l'hématoxyline, d'un rouge vif, dans celles au carmin d'alun. L'ensemble ainsi formé semble composé de cellules ayant un corps protoplasmique petit, et en général auguleux ; les unes paraissent dispersées au hasard ; les autres ont conservé une certaine orientation et constituent des boyaux serrés qui s'enchevêtrent. En étudiant successivement le centre de ces marbrures, qui correspond à un espace de Kiernan, et la périphérie où l'on peut suivre le processus de la disparition des cellules du foie, on peut arriver, quoique assez malaisément, à retrouver de quels éléments est constituée la lésion.

A la périphérie, on voit des amas et des bourgeons de petites cellules rondes qui pénètrent les vaisseaux, les dilatent en ampoule et s'en coiffent de façon à donner l'aspect d'un glomérule du rein en voie de développement. Ces bourgeons intra-vasculaires sont composés d'éléments qui présentent des noyaux de deux formes ; les uns volumineux et clairs, les autres petits, sphériques et fortement colorés par les réactifs. Leur protoplosma, peu développé, se colorant en gris de lin par l'hématoxyline, n'offre pas de limites de séparation bien précises. Les vaisseaux autour d'eux, dans les travées restées saines n'apparaissent pas

gonflés de leucocytes. Enfin, au niveau de ces bourgeons intravasculaires, l'endothélium, dont les cellules sont normalement tuméfiées dans le foie, comme on le sait, peut être resté en place ; mais on le trouve aussi confondu avec la masse du bourgeon. Les cellules hépatiques s'aplatissent autour de ces végétations et se moulent sur elles, puis les trabécules saisies entre plusieurs bourgeons, se transforment en néo-canaux biliaires, c'est-à-dire qu'elles s'orientent en canaux d'apparence tubulée, que leurs noyaux deviennent très petits, allongés dans le sens de l'élément et que le protoplasma perd ses granulations caractéristiques, en même temps qu'il diminue de volume dans des proportions considérables. Sur quelques-uns de ces canaux, les cellules disposées en couronne à la périphérie, et en voie de multiplication évidente, rappellent la disposition qu'on observe dans une cellule géante, mais le protoplasma n'est ni tuméfié, ni caséeux. Il s'ensuit donc qu'il y a là un aspect tout à fait transitoire. Sur des capillaires remplis de cellules adventices, on observe aussi, mais moins souvent, un semblable aspect. La néoformation ainsi composée de ces deux éléments se modifie si l'on se rapproche du centre, c'est-à-dire de l'espace porte. En effet, les canaux biliaires sont bientôt tronçonnés par les végétations vasculaires. Beaucoup des cellules des capillaires sont mises en liberté lorsque l'endothélium se confond avec les éléments qui remplissent le vaisseau. Il en résulte un mélange de petites cellules dans lesquelles on reconnaît encore, tantôt un tronçon biliaire, tantôt un pinceau allongé de cellules endothéliales. Dans les espaces portes, toutes les voies biliaires sont élargies. Leur endothélium est proliféré sur 2 et quelquefois sur 3 couches. On en voit qui sont plongés dans une gaine formée de petites cellules rondes à corps protoplasmique très réduit, souvent indistinct à noyaux petits et sphériques. Ces éléments qui paraissent doués de vitalité et qui sont tous confondus dans une même forme sont les reliquats de tous ceux que nous avons mentionnés. Les veines portes sont pleines de sang, mais pourtant il n'y a pas d'accumulation de globules rouges dans les foyers. Les veines sus-hépatiques contiennent par places des blocs volumineux de cellules hépatiques. Nous notons à dessein cette circonstance qui se présente fréquemment, et elle peut servir dans certains cas à expliquer des diffusions de l'infection quand le filtre hépatique est franchi.

En résumé, il existe des foyers inflammatoires sans cellules géantes vraies et sans évolution caséeuse. Il sont très étendus par rapport au parenchyme resté sain. Enfin on rencontre par places et d'une façon très discrète, une lésion qui ne paraît pas avoir de rapport systématique avec les autres. Elle est constituée par des blocs isolés et arrondis

de nécrobiose de cellules hépatiques probablement consécutive à des thromboses vasculaires : les cellules sont gonflées, transparentes et homogènes ; leur protoplasma est réfringent ; leurs noyaux sont disparus et elles ne sont séparées que par l'endothélium des capillaires dont les noyaux sont encore vivants.

Obs. VI. — *Cobaye. Inoculation intra-péritonéale d'une dose faible de tuberculose aviaire.* — Les lésions sont très peu marquées sur les coupes du foie. Congestion des espaces portes ; hémorrhagie légère au voisinage de quelques-uns de ces espaces.

Ob. VII. — *Cobaye. Tuberculose aviaire. Inoculation intra péritonéale.* Laboratoire de M. le professeur Straus. — Chez ce cobaye, les lésions du foie sont extrêmement restreintes ; les voies biliaires sont légèrement dilatées ; les cellules du foie qui sont immédiatement au contact des espaces portes subissent une transformation assez curieuse. Sur une seule rangée, elles deviennent claires, allongées, et leur protoplasma est absolument transparent. On ne voit pas de stéatose, pas de cellules géantes, ni de cirrhose. Il existe des cellules hépatiques dans les grandes veines sus-hépatiques et dans quelques veines portes. La congestion porte est de moyenne intensité.

En résumé, les lésions sont extrêmement peu marquées.

Obs. VIII. — *Ibis provenant du Muséum ; tuberculose généralisée ; examen du foie.* — Le foie, dont les cellules sont très petites et parsemées d'une grande quantité de gouttelettes graisseuses comme chez la plupart des oiseaux, présente des tubercules jeunes et des tubercules adultes qui sont caséeux et enkystés.

1° *Tubercules jeunes.* — Ils sont très nombreux et leur début est difficile à saisir à cause du petit volume des éléments du foie. Il existe chez cet ibis comme chez plusieurs oiseaux et la majorité des reptiles des cellules pigmentées du foie. Ces cellules se retrouvent en plus grande abondance au milieu de nodules intertrabéculaire qui sont constitués par des cellules rondes tassées et qui paraissent représenter le premier stade du développement du tubercule. Ces nodules sont peu volumineux ; ceux qui sont un peu plus grands paraissent enkystés ; le pigment y est moins abondant et ils sont remplis d'éléments qu'on pourrait comparer aux cellules géantes, n'était leur petit volume. Ce sont des éléments arrondis, à protoplasma très clair, présentant une collerette de noyaux sphériques. Ils ne sont pas isolés, comme d'ordinaire les cellules géantes, mais tassés les uns contre les autres, en très

grande quantité. Les noyaux sont beaucoup plus petits dans ces cellules que dans les cellules géantes humaines ; mais cela peut tenir à une disposition anatomique particulière aux oiseaux chez lesquels nous avons vu les éléments du foie être très peu volumineux. Le groupement de ces cellules est plus spécial ; elles forment des amas qui se sont fait une mince membrane d'enveloppe par refoulement du tissu. Quant à leur origine, elles paraissent surtout constituées aux dépens des cellules de revêtement des voies biliaires ou des trabécules hépatiques elles-mêmes, mais sans qu'on puisse rien affirmer de précis à cet égard. Le pourtour des tubercules ainsi constitués et qui sont assez nombreux est infiltré de cellules rondes ; mais, si l'on se rappelle que les globules chez les oiseaux sont nucléés, on comprendra qu'il est difficile de décider s'il s'agit d'une hémorrhagie ou d'une leucocytose.

2° *Tubercules adultes.*— A ces deux ordres de tubercules s'en ajoute un troisième, caractérisé par la formation de masses granulo-caséeuses. Les plus petites prises comme type présentent une couche externe et une couche interne : l'externe, circonscrite et séparée des trabécules hépatiques par une très mince couche de tissu conjonctivo-vasculaire refoulé, est composée presque exclusivement de ces cellules géantes que nous avons mentionnées. Elles sont tassées sur plusieurs rangs, séparées des éléments connectifs grêles et peu abondants, et remplis de noyaux disposés tantôt en couronne, tantôt au centre des éléments. Quelques unes ont une disposition irrégulière et présentent 2 à 3 centres de groupement des noyaux. Ceux-ci, très petits, clairs et présentant généralement un nucléole sont en nombre considérable : on peut estimer qu'il en existe 30 à 50 pour une cellule moyenne. L'aspect de ces cellules est très curieux, et il n'a été rencontré dans aucune autre forme de tubercule. On ne voit pas autour d'elles de zone de réaction inflammatoire. Les cellules épithélioïdes manquent, elles aussi, naturellement, puisqu'il n'y a que des cellules géantes. A leur portion la plus interne, elles s'englobent dans la masse caséeuse et subissent auparavant quelques modifications : leur groupement de noyaux se détruit ; il n'est représenté bientôt que par des granulations éparses de chromatine, et la membrane nucléaire qui était nette disparaît. Le corps de la cellule déjà peu granuleux devient absolument transparent et comme vésiculeux ; les contours de l'élément s'effacent au contact de la masse caséeuse dans laquelle ils s'englobent ; celle-ci est à peu près homogène ; elle est parsemée toutefois de granules graisseux bien nets et assez abondants ; elle renferme un certain nombre de graines de pigment noir ou vert bouteille semblable à celui qu'on rencontre dans les plus petits amas. Il existe de très grosses masses caséeuses à contours polycycliques qui

soi, formées de tubercules agglomérés et dont la constitution élémentaire est la même.

Le reste du foie, où les tubercules sont pourtant en nombre assez considérable, ne présente pas de lésions sensibles. Les cercles conjonctifs qui forment les gaines glissonniennes sont assez épais mais sans trace d'inflammation récente, et, à part la stéatose en très fines gouttelettes normale aux oiseaux, on ne voit nulle part de stéatose en gouttelettes collectées et encore moins d'évolution nodulaire graisseuse.

Obs. IX. — *Tuberculose spontanée du faisan provenant du Muséum. Examen du foie.* — Le foie examiné était tellement rempli de tubercules que la topographie des lésions ne manquait pas de difficultés. Dans les rares endroits où le parenchyme était resté sain, il apparaissait constitué par des trabécules ordinaires. Mais, dans tous les autres points, on ne reconnaissait qu'un feutrage irrégulier de fibrine, en train de subir ou ayant déjà subi la dégénérescence amyloïde. Ladite fibrine n'était nullement homogène ; par places se voyaient de gros amas composés de cellules géantes véritables, anguleuses et irrégulières, moulées sur les travées fibrineuses et présentant un centre caséeux. Sur d'autres points, les amas fortement colorables par les réactifs se montraient constitués par des cellules polyédriques tassées et présentant de gros noyaux, ayant la même disposition générale que les cellules géantes par rapport aux faisceaux fibrineux ou amyloïdes interposés, mais n'étaient pas soudés et ne présentaient pas de dégénérescence caséeuse. En d'autres points, il n'existait qu'un semis de très petits noyaux.

Enfin, presque partout, la fibrine dégénérée subsistait seule et sans noyaux. En résumé, les tubercules folliculeux manquent complètement dans ce foie qui peut être considéré comme un immense massif. On y rencontre aussi les figures décrites par MM. Gilbert, Roger et Cadiot sous le nom de pseudo-cavités vasculaires.

Le foie était trop altéré comme on vient de le voir pour que l'on pût s'en servir au point de vue de l'origine des lésions. Néanmoins, ces pseudo-cavités nous ont paru être des débris de cellules géantes, uo de ces cellules actives non vitrifiées que nous avons signalées, circonscrits par la fibrine ayant pris l'aspect myômateux.

Les ganglions mésentériques de ce faisan présentaient absolument les mêmes lésions que le foie et la même transformation amyloïde.

En résumé, chez deux oiseaux d'ordre différent, mais pris à la même ménagérie et probablement contaminés à la même source, la tuberculose hépatique se présente avec des formes très variées. L'aspect amyloïde du foie chez le faisan n'était pas limité à cet organe ; on le

retrouve dans les ganglions mésentériques très gros et caséeux, mais dont la tuberculisation ne présente d'ailleurs pas de caractères distincts.

Un cygne sauvage que nous avons eu l'occasion d'autopsier au laboratoire de M. le professeur Pouchet présentait également des masses péritonéales caséeuses qui étaient constituées en grande partie par de la substance reconnaissable à une teinte cireuse.

Tuberculose expérimentale par inoculation de cultures de tuberculose humaine.

Les observations de tuberculose expérimentale par inoculation de tuberculose humaine que nous rapportons, se rapportent toutes au cobaye, sauf une qui a trait au chien, elles proviennent du laboratoire de notre maître M. le professeur Straus, et elles représentent les modes les plus variés d'inoculation. Pourtant elles se ressemblent toutes à un point qui ne permet de les confondre avec aucune autre, c'est donc un type parfaitement tranché que l'on observe et rien n'est plus facile que de le reconnaître.

A l'œil nu les foies de cobayes inoculés présentent très souvent des masses blanches opaques, corticales et profondes, reliées parfois par de minces traînées blanchâtres ; et le protocole d'autopsie porte alors : tuberculose caséeuse du foie L'examen de nodules semblables, soigneusement repérés, nous a permis de constater dans tous les cas, que ces faux tubercules étaient uniquement constitués par des cellules en nécrose de coagulation déjà vue par R. Koch, formant des îlots non enkystés, qui peuvent occuper une partie seulement d'un lobule, ou le lobule tout entier ; le canal biliaire central est alors plus ou moins respecté. Quelquefois plusieurs lobules sont envahis et l'on observe autour du noyau dégénéré, très volumineux, un commencement de prolifération cellulaire et la transformation des trabécules hépatiques en néo-canaux biliaires.

En regardant attentivement la coupe fraîche d'un foie tuberculeux de cobaye, on distingue à côté des nodules blancs des traînées d'un gris rosé, qui correspondent à une lésion différente. c'est une hépatite interstitielle diffuse, une sclérose aiguë, qui englobe l'espace porte détruit assez rapidement la veine, entoure l'artère et le canal biliaire d'un anneau fibreux. Dans les formes rapides, tous ces éléments disparaissent et le canal biliaire constitue une cellule géante. Cette hépatite est constituée par du tissu proliféré, avec de nombreuses cellules fixes, et des cellules émigrées en quantité très variable. Elle se propage à sa périphérie par les vaisseaux, qui sont élargis, bourrés de leucocytes et de cellules multinucléées, et dont les parois semblent s'organiser en

jetées conjonctives. Ce bourgeonnement intra-capillaire isole les trabécules hépatiques ; un grand nombre s'atrophient, d'autres se transforment en néo-canaux biliaires, qui sont très nombreux, et s'atrophient ensuite comme les premières trabécules. Cette sclérose suit les espaces portes, elle se présente donc en larges jetées quand ces espaces sont coupés suivant leur longueur, en nodules arrondis dans le cas contraire. Mais alors même, ces nodules ne sont pas enkystés et leur centre n'est pas caséeux. Ils ne présentent rien du tubercule classique.

Sur les formes moins aiguës, les cellules géantes centrales sont plus fréquentes, on observe par places la fusion caséeuse de tous les éléments de l'espace porte; la périphérie des nodules ne s'enkyste pourtant pas encore. Les blocs de parenchyme nécrosé tendent plutôt à se séquestrer et constituent alors naturellement un tubercule à centre caséeux. En somme, bien que ces lésions soient au début absolument différentes de celles que nous connaissons dans la tuberculose, leur tendance vers la formation nodulaire, la caséification et l'enkystement est manifeste.

Obs. I. — *Tuberculose expérimentale Cobaye inoculé avec une culture pure de tuberculose humaine, et mort spontanément de généralisation.* Laboratoire de M. le professeur Straus. — Le *foie*, à un faible grossissement, présente une série de nodules de toutes tailles, assez difficiles à topographier au premier abord. Les uns sont manifestement en rapport avec les espaces portes ; les autres en paraissent séparés. Ces tubercules n'affectent la forme nodulaire que lorsqu'ils sont très gros, déjà âgés et présentant une masse caséeuse développée. Le plus souvent, ils sont elliptiques et allongés.

Si nous prenons un tubercule développé autour d'un espace porte, nous voyons qu'il n'entoure pas cet espace. Le canal biliaire et la veine qui est toujours gorgée de sang occupent une situation excentrique par rapport à la granulation : celle-ci forme une longue traînée constituée par de petites cellules rondes, circonscrites dans les mailles d'un réticulum qui est constitué aux dépens des fibres conjonctives de l'espace porte. A l'extrémité de cette traînée, on voit, circonscrite par les cellules rondes, une petite masse caséeuse déjà réfringente, mais dans laquelle on peut retrouver encore des faisceaux conjonctifs nets, disposés circulairement et un canal biliaire en train de subir la dégénérescence vitreuse. Il s'ensuit que le follicule tuberculeux peut être regardé comme la tuberculisation d'une travée conjonctivo-vasculaire étendue d'un espace porte à un autre espace porte. Sur d'autres points moins avancés nous retrouvons cette infiltration embryonnaire active d'une veine porte dilatée et pleine de sang. Enfin, il existe suivant les inci-

dences des coupes des veines portes incisées en long pendant un assez long trajet; on peut alors se rendre compte qu'elles sont remplies de sang et de très nombreuses cellules rondes ou polygonales dont les noyaux sont volumineux par rapport à l'élément, sphériques, mais ne présentent que peu de cellules de division. Toute la gaine conjonctive qui entoure la veine est épaissie d'une façon remarquable; mais ce processus ne s'exerçant qu'autour des gros vaisseaux, il n'existe pas de sclérose, pas de cirrhose périlobulaire. Les artérioles sont épaissies, leur paroi interne présente un tissu conjonctif d'aspect muqueux dans lequel s'enfoncent les prolongements de leur endothélium, dont les cellules sont devenues rameuses et sont disposées sur 2 ou quelquefois 3 rangs. Les canaux biliaires des travées présentent des cellules intactes. L'épaississement est formé de cellules conjonctives jeunes parsemées d'un certain nombre de cellules dont la plupart sont ramifiées, anastomosées. Cet épaississement des travées présente de place en place, mais à des distances très rapprochées, des saillies allongées qui refoulent les travées hépatiques et qui sont constituées par des éléments ronds circonscrits par un tissu réticulé fort grêle. Éléments et tissu paraissent se confondre au centre de ces nodules : les cellules deviennent plus volumineuses; leurs noyaux se colorent moins bien; bref, la dégénérescence caséeuse apparait. Nous avons donc dans les grands espaces portes du foie une inflammation tuberculeuse diffuse du tissu conjonctif qui ne présente de caséification que dans les renflements échelonnés constituant chacun un follicule tuberculeux, dont l'individualité n'est qu'apparente. Ces tubercules appartiennent à la forme leucocytique, celle qui a été décrite d'abord dans le foie du cobaye à la suite d'inoculations expérimentales par R. Koch et que MM. Gilbert et Girode ont également mentionnée au dernier congrès de la tuberculose (1891).

On peut rencontrer à côté une autre sorte endo-vasculaire ainsi constituée. Une veine intra-lobulaire se montre très volumineuse, distendue par les globules rouges, portant les globules blancs à son centre. En poursuivant les coupes successives, on retrouve cette veine extrêmement distendue et formant un tubercule miliaire. Elle présente de dehors en dedans les couches suivantes : d'abord la paroi endothéliale conservée; puis, le vaisseau étant coupé transversalement, un anneau formé par des globules rouges en partie confondus et détruits : enfin, le centre est constitué par un amas volumineux de leucocytes, dont la plupart sont très tuméfiés et en dégénérescence vitreuse ; les autres présentent des figures de division abondantes et qui n'existaient pas sur les premières coupes de la veine. Voilà donc deux formes de tuber-

culose qui se voient surtout dans le parenchyme hépatique. Au voisinage de la capsule et des ramifications vasculaires terminales, les lésions sont un peu différentes : le tubercule y est beaucoup plus volumineux, son centre est caséeux et il englobe tous les éléments constitutifs du foie. C'est le tubercule mixte. Il est de forme irrégulière, en général anguleux. Son centre est caséeux et constitué par une masse homogène parsemée de débris de noyaux, quand le tubercule est ancien. Sur d'autres plus récents, on reconnaît au centre des débris de fibres musculaires appartenant aux vaisseaux, des canaux biliaires ouverts à cellules atrophiées, enfin tous les débris de l'espace porte.

La périphérie est constituée d'une façon plus compliquée. C'est la zone d'absorption ou d'envahissement, et les éléments du lobule s'y trouvent confondus. Nous suivrons les deux principaux, les trabécules hépatiques et les capillaires qui les entourent. Ceux-ci sont très dilatés, gorgés de globules rouges; les leucocytes sont loin de prédominer. Le courant des globules va s'élargissant vers la masse caséeuse dans laquelle ils se confondent bien vite. Ce fait nous explique la présence de filaments de fibrine anastomosés et reconnaissables dans quelques-uns des blocs caséeux.

Étudions maintenant la trabécule hépatique. Ces cellules comprimées par les capillaires perdent leur protoplasma granuleux caractéristique. Elles forment des séries linéaires d'éléments allongés d'abord, puis de plus en plus petits, présentant un corps protoplasmique restreint, dépourvu de particularités histologiques saisissables, et un noyau sphérique qui persiste longtemps. A ce stade, elles se confondent avec les cellules endothéliales des capillaires et avec les leucocytes qui sont caractérisés aussi par un noyau sphérique entouré d'un corps protoplasmique étroit. Le tout est englobé dans la masse caséeuse, où il ne reste bientôt plus des éléments que des fragments de chromatine allongés, irréguliers, ou disposés en amas de gouttelettes inégales; débris de noyaux auxquels ne répond plus aucun corps cellulaire.

Enfin, l'on rencontre un autre type de tubercule, qui paraît résulter de la nécrose du tissu consécutive à l'oblitération du territoire vasculaire situé en amont. Il est formé de petits nodules constitués par les cellules mêmes du foie ayant subi une dégénérescence vitreuse tout à fait comparable à la nécrose de coagulation. Elles jouent par conséquent le rôle de cellules épithélioïdes ; elles sont très volumineuses, anguleuses, à bords taillés nettement ; leurs noyaux ne se colorent plus. Elles sont séparées les unes des autres par un réseau formé des capillaires vides de globules rouges, mais dont les cellules endothéliales sont proliférées, très nombreuses et à noyaux sphériques. Cette forme

est tout à fait comparable à celle que l'on rencontre dans la nécrose partielle du foie liée au streptocoque.

En résumé, nous observons dans le foie des tubercules dits lymphoïdes par agglomération de leucocytes, d'autres endovasculaires, d'autres formés de tous les éléments du foie, y compris les cellules hépatiques. Le point important à signaler, c'est l'abondance des dilatations capillaires et des hémorrhagies, la participation du sang à la formation des masses caséeuses, et enfin la ressemblance extrême qu'offrent les différents processus de tuberculisation dans le foie avec ce qu'on retrouve dans les autres maladies infectieuses qui frappent la glande.

La rate de ce cobaye contenait également des tubercules constatés au microscope.

Obs. II. — *Cobaye inoculé sous la peau, le* 16 *août* 1891, *quand il n'avait que* 5 *jours*, *avec une culture de tuberculose humaine*; *mort le* 28 *septembre* 1891. Laboratoire de M. le professeur Straus. — Le foie est parsemé de nodules blancs, caséeux, qui sont sphériques dans le centre de l'organe et légèrement irréguliers de contours lorsqu'ils sont situés à la surface ou sur le bord tranchant. Les plus gros ont le volume d'une épingle ; ils sont blancs, opaques et entièrement semblables à des tubercules caséeux. Lorsqu'on examine attentivement la surface de coupe du foie, on y trouve d'autres nodules grisâtres et transparents, irréguliers qui paraissent faire partie d'un réseau dont ils seraient les points nodeaux et dont les fines mailles seraient presque invisibles. Ces deux aspects répondent à deux lésions différentes. Les nodules d'apparence caséeuse ne sont autres que des blocs étendus de cellules dégénérées ; et le tissu demi-transparent relève de la cirrhose.

Les lésions sur les coupes sont considérables ; elles se mêlent et se juxtaposent dans presque tous les points, pourtant, en certains endroits, elles restent séparées.

Commençons par les blocs dégénérés :

Si l'on étudie un de ces derniers d'une étendue moyenne et bien isolé on constate qu'il est formé par des cellules en nécrose de coagulation dont les noyaux ne se colorent plus et qui sont tuméfiés, étouffant les vaisseaux qui les séparent. On trouve en général au centre des plus gros nodules, les débris encore vivants de l'espace porte : veine et canal biliaire. Sur les nodules petits, l'espace est tout à fait reconnaissable, les cellules à son contact présentent un noyau non granuleux, mais qui se colore encore. Ces cellules prennent quoique faiblement l'éosine. Elles se teignent en jaune par l'acide picrique. Elle conservent longtemps leur forme générale, et les nodules qu'elles forment ne présentent pas de cellules géantes.

Si l'on envisage les foyers les plus développés, on constate une certaine apparence d'enkystement qui a deux origines différentes : *d'abord* ces foyers, puisqu'ils sont étendus, se trouvent naturellement en contact par plusieurs points de leur périphérie, avec les espaces portes engainés dans l'hépatite interstitielle aigüe que nous allons décrire-*ensuite*, dans les points intermédiaires, il existe une extrême congestion du foie au contact des foyers; les vaisseaux sont très largement dilatés et forment des lacs sanguins; les cellules sont atrophiées et comprimées comme dans le foie muscade porté à son plus haut degré ; cette réaction locale ne s'accompagne pas d'un apport exagéré de leucocytes.

Passons maintenant au tissu de cirrhose : Il est extrêmement abondant ; cette cirrhose à laquelle conviendrait mieux le nom d'hépatite interstitielle diffuse se présente, dans aspect le plus simple, comme constituée par des nodules entourant l'espace porte, ils ne sont pas enkystés et n'offrent que rarement un contour circulaire, mais le plus souvent ils dessinent de grandes marbrures allongées, irrégulières ; ils présentent toujours à leur centre des canaux biliaires, rarement uniques ; le plus souvent on en rencontre cinq ou six, qui sont largement dilatés, et dont les cellules se disposent sur deux ou trois rangs, les plus internes seulement présentent une sécrétion muqueuse. L'artériole et la veine porte disparaissent au contaire avec une rapidité très grande, et bientôt on ne les retrouve plus.

Le nouveau tissu est formé par des amas de cellules rondes ou fusiformes qui sont noyées dans du tissu conjonctif très fin, à peine organisé, et fibrillaire seulement autour des vaisseaux, elles se disposent en couronnes, ou rangées circulaires de plusieurs rangs d'épaisseur, autour des canaux biliaires, les noyaux de cellules ont des variétés considérables de forme et de volume surtout; il en résulte que la néoplasie n'est pas homogène et n'a aucunement l'aspect régulier d'une coupe de ganglion lymphatique par exemple. Au moment où elle aborde le tissu propre du foie, on peut la voir envahir les travées hépatiques, qui sont entourées par parcelle, mais ce processus n'occupe qu'une zone assez étroite. On peut constater sur ces points que les travées sont refoulées et comprimées par couches concentriques, et que, sur certains points, les tissus nouveaux les pénètrent en se propageant par les vaisseaux qui contiennent un grand nombre de leucocytes, et sont au contraire très pauvres en globules rouges. Les travées morcelées peuvent disparaitre en laissant quelques éléments, qu'on peut suivre à quelque distance dans la néoplasie, grâce à leur corps cellulaire volumineux, mais qui s'atrophient bientôt et ne peuvent plus être suivis. Elles peuvent aussi se transformer en néo-canaux biliaires et ce cas est assez fréquent.

On ne voit nulle part de cellules géantes, ni de cellules épithélioïdes, à moins de donner ce nom aux éléments hépatiques en nécrose de coagulation, ce qui serait justifié, d'ailleurs au point de vue de l'anatomie générale. On ne voit pas non plus de tubercules enkystés ; les leucocytes sont beaucoup plus riches dans les vaisseaux à la périphérie des marbrures d'hépatite et moins abondants au centre qui commence à présenter du tissu conjonctif organisé. On pourrait donc avoir à un faible grossissement la sensation d'un enkystement, d'une accumulation cellulaire périphérique, mais il n'en est rien lorsque l'on examine les choses de près. De même, les îlots en nécrobiose qui sont au contact du tissu porte paraissent limités en ces points par de petites cellules et des néo-canaux biliaires ; mais sur les points voisins, il est facile de voir que la nécrose, au contact du parenchyme ne détermine aucune réaction inflammatoire.

Les rapports réciproques de ces deux lésions sont assez faibles à établir ; elles se distribuent à peu près également dans le foie, et si les blocs nécrosés les plus étendus, ceux qui déterminent les tubercules visibles à l'œil nu, semblent indépendants de la cirrhose, les plus petits, très abondants, sont au contact des foyers scléreux, souvent même à demi entourés par eux. Il n'y a pas dans ce foie de dégénérescence graisseuse.

La rate et les ganglions lymphatiques examinés sur coupes présentaient des tubercules caséeux.

En résumé, nous rencontrons dans ce foie les lésions caractéristiques de la tuberculose caséeuse, telle qu'on la constate ordinairement à l'œil nu chez le cobaye inoculé ; mais si nous poussons plus loin l'examen, nous voyons que ce n'est nullement à des tubercules, mais à des blocs de cellules en dégénérescence qu'est dû cet aspect.

Nous constatons, à côté de ces blocs, l'existence d'une hépatite interstitielle aiguë, à tendance nodulaire. Lorsque la charpente glissonnienne des espaces portes, siège de l'hépatite, est coupée perpendiculairement à son axe, l'aspect observé se rapproche assez de celui du tubercule dit lymphoïde, mais, l'absence d'enkystement de cellules géantes et de cellules épithélioïdes l'en distingue assez.

Obs. III. — *Cobaye. Inoculation veineuse, dose faible, 1 c. c. de tuberculose humaine en culture pure, le 25 février. Mort le 18 mars. Le foie, la rate, les poumons présentent de gros tubercules caractéristiques.* — Laboratoire de M. le professeur Straus. — Les lésions dans ce foie sont extrêmement étendues, et se présentent avec un aspect d'une uniformité remarquable ; elles sont de deux ordres : lésions

du parenchyme ; lésions des espaces portes, mais toujours juxtaposées. Les lésions des espaces portes sont constituées par une infiltration des faisceaux connectifs de l'espace par des éléments que l'on prendrait d'abord pour des petites cellules rondes émigrées des vaisseaux ; mais un grand nombre ont des prolongements étoilés et sont évidemment des cellules fixes du tissu connectif. Les canaux biliaires présentent un épithélium proliféré et dont la portion muqueuse est considérablement diminuée. Les veines portes sont remplies de sang. Dans le tissu conjonctif proliféré, on trouve un grand nombre de néo-canaux biliaires rameux et anastomosés. Ces foyers inflammatoires se présentent sous une forme étoilée, lorsque l'espace porte est coupé perpendiculairement à l'axe de ces vaisseaux ; ce qui est dû à l'infiltration des cellules le long de quelques vaisseaux intra-lobulaires ; ils forment, au contraire, des traînées allongées, lorsque l'espace porte est coupé obliquement dans sa longueur. Il s'ensuit que tout le système porte est pris et qu'il ne s'agit pas de nodules, mais d'une inflammation continue. Les lésions du parenchyme sont des plus curieuses et rattachées intimement aux précédentes. Si nous étudions la périphérie d'un foyer de cirrhose porte de peu d'étendue, nous pourrons les voir à leur début. Elles sont très nettes et frappent immédiatement l'œil sur des coupes colorées, car elles consistent surtout en nécrose de coagulation des cellules hépatiques. On voit les trabécules hépatiques arrivées au contact du tissu inflammatoire se modifier complètement. Elles deviennent absolument sphériques, très claires, se colorent fortement par l'éosine, mais elles ont acquis une réfringence spéciale qui les fait immédiatement distinguer. Les granulations de leur protoplasma sont devenues claires, peu abondantes et très volumineuses. Le noyau est très petit, sphérique, et il coupe le centre de l'élément ; par la tuméfaction de ces cellules, toute disposition trabéculaire du foie est effacée, comme dans la tuméfaction graisseuse accentuée. Les vaisseaux intertrabéculaires sont naturellement comprimés, ils disparaissent en grande partie, mais l'atrophie de leurs éléments endothéliaux paraît se faire d'une manière assez lente : on retrouve, en effet, leurs noyaux aplatis, qui entourent les cellules dégénérées et se colorent très vivement par les réactifs de la nucléine, alors que les noyaux des cellules hépatiques sont déjà en voie d'atrophie.

Les trabécules hépatiques sont ainsi modifiées au pourtour des travées inflammatoires sur une zone assez large ; quand le foyer est étendu, l'anneau de cellules dégénérées qui l'enserre peut atteindre la veine sus-hépatique et les cellules hépatiques encore saines sont très petites et tassées, comme si elles étaient comprimées par la tuméfaction de leurs voisines. On voit donc chaque traînée inflammatoire du système porte,

isolée du restant du foie par cette zone de nécrose de coagulation qui transforme les cellules ; mais ce n'est pas tout, il existe des foyers très étendus où la nécrose a gagné presque tous les éléments, et les cellules du foie présentent alors des dégénérescences très accusées. Sur un de ces foyers, le canal biliaire persiste encore ; il est entouré d'un certain nombre de cellules dont les noyaux sont encore remarquables, mais dont les corps cellulaires sont indistincts. Ce petit amas tranche vivement par sa coloration sur le bloc nécrosé. Voici, en effet, ce qu'on observe en suivant les cellules de la périphérie au centre du foyer. Les premières, résultant de la transformation des trabécules du foie, forment, comme nous l'avons vu, des petites vésicules à noyau réduit, très réfringentes, et se colorant vivement en orange par l'éosine, mais à mesure que l'on s'avance vers le centre du foyer, l'aspect change ; les cellules ne se colorent plus par l'éosine, ni par aucun réactif, elles restent parfaitement claires, contenant en leur centre un seul noyau très petit, entouré de quelques grosses granulations claires. En même temps, elles sont très tuméfiées, elles ne sont plus sphériques, mais polyédriques par compression réciproque ; leur membrane d'enveloppe apparaît bien accusée avec un double contour et des stries minces.

A un degré de plus, ces cellules paraissent se fondre, ne laissant que de grandes cavités, circonscrites par un certain nombre de cloisons épaisses et irrégulières qui représentent les anciennes membranes cellulaires. On voit des capillaires reconnaissables et des vaisseaux biliaires s'engager assez loin dans la masse, et ils finissent par s'y perdre. On peut suivre aussi l'englobement de travées hépatiques qui conservent longtemps leur coloration par l'éosine, alors que le reste des cellules est incolore. L'aspect de ces foyers rappelle beaucoup celui que l'on observe dans l'épiderme du fœtus, dont les cellules de Malpighi sont distendues par du liquide, lorsque les cellules sont arrivées au stade de colliquation. Sur d'autres points, lorsque les cellules sont tassées, l'analogie avec la dégénérescence amyloïde est frappante ; mais, par l'emploi même prolongé de l'iode, et en montant les coupes dans la solution d'iodure de potassium ioduré, mélangé de gomme arabique, on ne peut colorer ces cellules qui restent absolument claires. L'emploi de ce réactif nous permet de constater que les éléments en dégénérescence ne contiennent ni substance amyloïde, ni substance glycogène. On rencontre aussi un très grand nombre de tout petits foyers, composés uniquement de ces cellules tuméfiées : ces foyers paraissent disposés au hasard, mais en général on les trouve à la périphérie des lobules qui sont d'ailleurs beaucoup plus difficiles à topographier chez le cobaye que chez le lapin. Nulle part, d'ailleurs, on ne trouve de cellules du foie en dégénérescence graisseuse.

En résumé, il existe une inflammation aiguë du système porte ; cette inflammation n'est pas suppurative, le tissu néoformé étant surtout constitué par la prolifération du tissu conjonctif, la multiplication des cellules fixes, et les nombreux canaux biliaires résultant de la transformation hépatique au contact de la cirrhose.

D'autre part, les cellules subissent une série de métamorphoses dont le début est très voisin de la nécrose de coagulation et peut lui être identifié. On retrouve aussi cette nécrose de coagulation dans le foie des cholériques, ainsi que l'a démontré M. le professeur Straus, et dans la septicémie puerpérale (Pilliet, Soc. an., 1888). Mais elle fait bientôt place à la dégénérescence hyaline de Recklinghausen, telle qu'on la connaît dans les cellules des parenchymes et il s'y joint un certain degré de dégénérescence colloïde. Tous ces états, si voisins de la transformation amyloïde, débutent par les cellules du parenchyme ; c'est secondairement que le reste du tissu, vaisseaux sanguins et biliaires, est englobé dans la masse ; encore les cellules épithéliales des capillaires, et celles des canaux biliaires peuvent-elles y vivre très longtemps.

Nous retrouverons dans ce cas les deux termes fondamentaux du processus tuberculeux, inflammation et dégénérescence, mais leur disposition est intervertie par rapport à ce que l'on voit dans le tubercule caséeux ordinaire. C'est l'inflammation qui est au centre ; la dégénérescence occupe la périphérie. Encore cette dégénérescence n'est-elle pas caséeuse, mais bien hyaline, et semblable à cette vitrification des cellules épithélioïdes que M. le professeur Grancher a si bien décrite dans le tubercule adulte et qu'il rapproche de la dégénérescence amyloïde.

Obs. IV. — *Cobaye. Inoculation sous-cutanée. Culture pure de tuberculose humaine*, le 27 janvier 1891, dans le laboratoire de M. le professeur Straus. — Le 28 février, inoculation de deux décigrammes de lymphe de Koch pure ; le 3 mars, 25 centigrammes de lymphe de Koch ; mort le lendemain en période de réaction. Les ganglions inguinaux et mésentériques sont énormes et parsemés de nodules caséeux dans le foie et la rate. Les lésions du foie sont extrêmement étendues. Elles forment deux catégories : les unes sont des lésions de cirrhose ; les autres sont des foyers de dégénérescence.

La cirrhose enserre les espaces portes et forme le long de ces espaces des traînées larges. De plus, on rencontre, surtout sous la capsule, un certain nombre de nodules arrondis, occupant les mêmes espaces, mais présentant un contour bien circonscrit. Qu'elle soit diffuse ou nodulaire, cette cirrhose présente les mêmes caractères et est constituée par les mêmes éléments. Le tissu conjonctif proliféré est très

épaissi, les cellules fixes fort nombreuses, et quelques néo-canaux biliaires en voie d'atrophie représentent les débris des travées hépatiques. Il n'y a pas d'accumulation diffuse ou nodulaire des petites cellules embryonnaires. Dans ces nodules, l'espace porte disparaît assez rapidement; l'artère et la veine se confondent dans le tissu fibreux; le canal biliaire persiste le plus longtemps avec sa membrane basale et son épithélium reconnaissable. Il existe des nodules plus avancés qui sont uniquement composés de tissu de sclérose parsemé de tronçons de néo-canaux biliaires rameux et anastomosés.

Sur un point des coupes, nous avons trouvé une grosse cellule géante intravasculaire, au pourtour de l'un de ces nodules. Les foyers de désintégration sont beaucoup moins nombreux. Ils ne sont pas entourés d'une couche d'enkystement. On les rencontre isolés ou siégeant à la périphérie des nodules scléreux, mais sans les entourer complètement. Les plus volumineux sont constitués par une zone extérieure dans laquelle les cellules du foie sont devenues vésiculeuses et transparentes mais se colorent encore en rose par l'éosine. Les vaisseaux sont effacés par la tuméfaction des cellules. Par conséquent, il n'existe plus de travées hépatiques proprement dites. Pourtant, un certain nombre de cellules de l'endothélium vasculaire montrent encore des noyaux colorables. Le centre du foyer est composé de cellules qui ne se colorent plus. Beaucoup sont vésiculeuses; d'autres forment un noyau dans lequel on ne retrouve plus le contour des éléments. Toute trace des vaisseaux est disparue en ce point. Quelquefois, ces foyers qui sont arrondis et très étendus ont pour centre un espace dont la structure est encore respectée. On peut en voir aussi dont le centre est occupé par une cellule géante assez confuse et dont les noyaux sont groupés en amas mûriformes, au lieu d'être disposés en collerette. Il n'existe pas d'infiltration embryonnaire dans toutes ces parties. Les cellules du foie restées saines n'ont pas subi de dégénérescence graisseuse.

En résumé, les lésions tendent manifestement à revêtir le type nodulaire. Mais elles ne sont pas enkystées, et quoi qu'on puisse y rencontrer des cellules géantes, ni les foyers de nécrobiose, ni les îlots de cirrhose ne présentent la disposition classique du tubercule. La cirrhose prédomine, quoique quelques-uns des foyers nécrotiques soient très étendus.

Obs. V. — *Cobaye. Inoculation sous-cutanée avec des crachats tuberculeux le* 20 *décembre* 1890; *le* 25 *février, inoculation sous la peau avec* 1 1/2 *c. c. d'émulsion très dense de culture tuberculeuse; mort le* 4 *mars.* — La première plaie d'inoculation, chancreuse auparavant, est un peu

détergée; ganglions énormes et caséeux; rate très grande avec tubercules caséeux: mésentère et foie de même; rien aux poumons. Sur les coupes du foie examinées à un faible grossissement, les lésions ont un caractère franchement nodulaire. On rencontre, en effet, en assez grand nombre, des petits foyers bien circonscrits qui se colorent plus ou moins que le reste sous l'influence des réactifs. Ces foyers sont mixtes, c'est-à-dire qu'on y rencontre, juxtaposés et mêlés les deux ordres de lésions inflammatoires et dégénératives. Si l'on examine un de ces petits foyers isolés, on constate qu'il occupe, comme toujours, l'espace porte, reconnaissable au canal biliaire qui persiste pendant très longtemps avec ses caractères. La veine porte se retrouve assez souvent, toujours distendue par du sang. Tous les autres éléments sont englobés dans un tissu de sclérose très riche en cellules allongées ou étoilées. Un certain nombre des travées du foie subit la transformation en néo-canaux biliaires au voisinage de la sclérose qui les gagne. Mais beaucoup d'autres évoluent vers la nécrose de coagulation et sont englobées sous cette forme par le tissu nouveau. Il en résulte donc, comme nous l'avons dit, des foyers mixtes. Mais, si l'on suit l'évolution des dégénérescences hépatiques, on voit les cellules devenir absolument claires, vésiculeuses, avec des parois épaisses et réfringentes. Puis ces parois s'affaissent, et toute fibrillation disparait. En même temps, les cellules endothéliales des vaisseaux et le tissu conjonctif lui-même qui était au contact des cellules hépatiques, tous les éléments du tissu de cirrhose, en un mot, subissent la même transformation et se fondent dans la masse d'abord claire et réfringente, puis granuleuse et amorphe qui constitue la granulation. On ne voit nulle part de cellules géantes. D'autres petits foyers discrets sont uniquement constitués par les cellules en tuméfaction, sphériques, très réfringentes et que l'éosine teint fortement en rouge. Les cellules endothéliales conservées, auxquelles se joignent probablement des leucocytes intravasculaires, leur font à chacune une collerette d'autant plus visible que les noyaux de ces éléments se colorent avec beaucoup d'intensité par l'hématoxyline ou le carmin d'alun, tandis que les noyaux des cellules hépatiques tuméfiées sont atrophiés ou disparus.

Une disposition tout à fait comparable a été décrite et dessinée par MM. Grancher et Ledoux-Lebard dans leur travail sur la tuberculose zoogléique.

En résumé, dans ce foie, les lésions sont peu étendues et franchement nodulaires. Mais quoique les nodules présentent souvent un centre dégénéré, ils diffèrent notablement du tubercule classique : il n'y a pas de cellules géantes; les cellules épithélioïdes sont représentées par les

cellules du foie en voie de nécrobiose, puis de désintégration. Enfin, le tubercule n'est pas enkysté, ni séquestré par un rempart de cellules embryonnaires. Quelques cellules hépatiques sont en dégénérescence graisseuse.

OBS. VI. — *Cobaye. Inoculation intrapéritonéale d'une petite quantité de culture de tuberculose humaine, diluée le 3 août* 1891, *avec la tuberculose typique du foie, du péritoine, de la rate et des poumons. Mort le 25 sept.* Laboratoire de M. le professeur STRAUS.— Le foie, à l'œil nu, présente une grande quantité de points blanchâtres, non pas isolés, mais reliés entre eux par de minces tractus blancs. Sur les coupes, on constate que ces points correspondent à une cirrhose extrêmement étendue, qui occupe la branche de la veine porte et envahit largement les lobules. Cette cirrhose est tout à fait comparable lorsqu'on la détaille à l'hépatite interstitielle syphilitique telle qu'on la rencontre chez l'homme. Elle présente une grande richesse de cellules fixes, un tissu conjonctif abondant mais à fibrilles très petites, et l'englobement d'une quantité de trabécules hépatiques transformées en néo-canaux biliaires. Ces lésions sont extrêmement étendues, pourtant les véritables voies biliaires, situées au centre des îlots ne dégénèrent pas, et on ne rencontre là aucun centre caséeux ; mais, si l'on examine les points où la sclérose est le plus avancée, et dans lesquels elle s'étend jusqu'à la moitié de l'épaisseur du lobule, il est facile de voir qu'au contact de la cirrhose ou à son voisinage immédiat, existe un très grand nombre de foyers de dégénérescence cellulaire. Les cellules des travées dégénèrent ici comme partout par une tuméfaction hyaline et leur protoplasma se colore longtemps encore en rose par l'hématoxyline. Ces foyers se montrent sous deux formes : tantôt ce sont de très petits amas circonscrits, dans lesquels les noyaux des vaisseaux capillaires se colorent encore ; tantôt les amas sont beaucoup plus volumineux et prennent une disposition spéciale.

Il en existe un grand nombre de ce type. On les voit plus ou moins étendus, plus ou moins dégénérés, mais toujours de forme semblable. Supposons que la zone de cirrhose aiguë déjà mentionnée atteigne le tiers ou le milieu d'un lobule hépatique, on verra la dégénérescence hyaline ou vitreuse qui se produit sur un point quelconque prendre la forme d'un cône à base périphérique, c'est-à-dire adossée à la cirrhose, et à pointe dirigée vers la veine sus-hépatique qui est presque toujours atteinte lorsque le noyau est un peu volumineux. Dans ces cônes, les noyaux correspondant aux cellules des capillaires persistent naturellement plus nombreux à la base ; lorsqu'on arrive à la veine sus-

hépatique, ils présentent une série de formes de dégénérescence, qu'il serait beaucoup trop long de décrire une à une, et qui vont de la nécrose de coagulation à la dégénérescence colloïde en passant par une série d'intermédiaires, dont on pourrait multiplier les types. En effet, à côté de l'état transparent et réfringent des cellules dont les noyaux sont atrophiés, mais dont le protoplasma se colore encore par l'éosine, on rencontre des cellules qui composent entièrement certains blocs et qui sont remplies de grosses granulations claires, ne se colorant par aucun réactif, le noyau ayant disparu. On peut aussi rencontrer la dégénérescence hyaline, l'altération vésiculeuse ou colloïde, et ces états peuvent être isolés ou exister dans un même bloc, lorsqu'il est volumineux.

En certains points, il existe une zone de noyaux se colorant fortement et annonçant une prolifération cellulaire autour de certains foyers de désintégration, mais nulle part on ne voit de véritable enkystement. Dans les portions du foie restées saines, on peut noter la dilatation des capillaires, l'accumulation des leucocytes dans leur intérieur; enfin la prolifération des noyaux dans les cellules hépatiques. Nous avons pu compter jusqu'à 9 noyaux dans une cellule située au contact d'une veine sus-hépatique, et ceci était loin d'être une exception. Les nombreuses cellules que l'on trouve dans les vaisseaux sus-hépatiques, tant dans ce cas que dans les autres déjà décrits, sont peut-être le résultat de cette prolifération extrême. On ne constate pas de dégénérescence graisseuse systématisée des éléments du foie.

En résumé, les lésions sont ici très étendues et elles se partagent le foie avec une égale intensité; ce qui frappe d'abord quand on déchiffre les coupes, c'est l'étendue de cette cirrhose aiguë inflammatoire, sans nodules tuberculeux ni évolution caséeuse; on est ensuite frappé de la quantité de petits foyers de dégénérescence cellulaire qui ne paraissent pas liés directement à la cirrhose et qui en sont indépendants dans beaucoup de points; il est impossible de ne pas établir une certaine analogie entre ces foyers intralobulaires et les cellules géantes du type Yersin, quand on considère leur répartition et leur façon de réagir aux agents colorants; mais ils sont formés aux dépens des cellules hépatiques et ils aboutissent à des masses en forme de coin dont les relations avec la cirrhose sont indéniables.

Obs. VII. — *Cobaye. Inoculation intrapéritonéale de culture de tuberculose humaine ; mort en 31 jours.* Laboratoire de M. le professeur Straus. — Les lésions que l'on constate dans le foie sont graves et étendues ; elles suivent le système porte, mais débordent largement

les travées glissonniennes et les coupes paraissent ainsi sillonnées par un réseau à mailles larges, à contours irréguliers et polycycliques constitué par des parties en dégénérescence d'une étude assez complexe. La topographie de ces lésions rappelle beaucoup celle qu'on observe dans différentes maladies infectieuses du foie et en particulier dans l'éclampsie puerpérale. La ressemblance est accrue par la présence d'hémorrhagies nombreuses qui ont pour point de départ les veinules portes ; il en résulte que l'ensemble des lésions est très difficile à définir. On n'a pas affaire à une cirrhose vraie, mais à un processus où les lésions dégénératives sont intimement mêlées au processus inflammatoire. Aux points d'entrecroisement des mailles du réseau, l'affection prend une forme véritablement nodulaire. Mais on rencontre dans tout le foie des taches diffuses qui pénètrent profondément dans les lobules et les morcellent quand elles sont assez étendues. Pour analyser les différents éléments de la région il nous faut prendre successivement les parties constitutives de la glande qui sont toutes frappées et réagissent chacune à leur manière.

L'affection étant systématisée autour des espaces portes, nous voyons d'abord les veines portes extrêmement dilatées, remplies de cellules en voie de division indirecte pour la plupart et de globules rouges parmi lesquels se voient des filaments de fibrine. Dans quelques espaces portes, les cellules en voie de division sont rassemblées en amas, dans lesquels la substance chromatique du noyau peut présenter les formes les plus bizarres et les plus difficiles à expliquer. Dans d'autres, les globules rouges sont transformés en une masse granuleuse, et les noyaux qui n'entourent plus aucun corps cellulaire distinct sont disposés en couronne à la périphérie de cette masse, de façon à constituer des cellules géantes intravasculaires de dimensions énormes. La paroi même du vaisseau n'est pas altérée. Les canaux biliaires qui persistent très longtemps se présentent sous plusieurs aspects ; ils peuvent être simplement dilatés avec épithélium conservé ; on les rencontre aussi avec un revêtement épithélial dont les cellules ont proliféré et sont disposées sur deux et même sur trois rangs. La portion antérieure destinée à sécréter du mucus est encore distincte sur celles qui occupent la lumière du vaisseau, d'ailleurs comblée en partie par les éléments desquamés. Enfin dans les canaux biliaires les moins reconnaissables et les plus altérés, on reconnait encore la membrane hyaline à double contour, mais les cellules sont polyédriques et cubiques, tassées les unes contre les autres. Leur protoplasma est très réduit ; il ne sécrète plus de mucus et est rempli de fines granulations Les noyaux sont au nombre de 3 ou 4 par cellule, inégaux de volume,

et ces éléments ainsi disposés avec une large base d'implantation à la paroi ne laissent subsister aucune lumière au centre du canal. A un stade plus avancé, le canal biliaire se confond avec les néo-canaux biliaires dont nous allons parler : Les artérioles de l'espace porte disparaisent donc avec une grande rapidité ; quant aux trabécules hépatiques du voisinage, elles participent à la formation du foyer de deux façons différentes : dans la 1re, les trabécules abordant l'espace, présentent, sur une courte zone, des cellules présentant plusieurs noyaux et dont le protoplasma est légèrement tuméfié et très clair, quoique sans réfringence particulière. Le corps protoplasmique diminue et se fond pour ainsi dire dans un feutrage de fibrilles entrecroisées, très fines, composé pour une grande part de membranes cellulaires, pour une autre des capillaires sanguins et de leur contenu, et il ne reste de la travée qu'une chaînette de noyaux qui vont s'atrophiant. On en rencontre de place en place qui sont encore groupés et entourés d'une menbrane cellulaire unique à double contour comme une cellule de cartilage.

A côté de ces transformations, nous en rencontrons d'autres qui caractérisent principalement des foyers très circonscrits ; ils sont constitués par la transformation des travées du foie en néo-canaux biliaires très rudimentaires, tassés et étoilés sur une coupe perpendiculaire à leur grand axe ; le tissu qui englobe tous ces éléments est difficile à définir, et sur certains points on peut le voir composé de fibrilles fines qui tapissent des cellules plates, à gros noyaux, comme dans les tissus fibreux du fœtus ; sur d'autres, ils présentent l'aspect de membrane grenue bien plutôt que fibrillaire, et ces membranes paraissent constituées par l'hyperplasie du tissu connectif du foie qui est composé comme on le sait de larges toiles d'aspect aranéen, parsemées de granulations, et sans apparence fibrillaire. Ce qui rend l'aspect de ce tissu difficile à préciser, c'est qu'en certains points, il s'y joint des hémorrhagies, et que, presque partout il dégénère avec les éléments qu'il englobe et que nous venons d'énumérer ; quand les amas qu'ils forment ont acquis un certain volume, cette dégénérescence consiste en une espèce d'émulsion granuleuse dans laquelle quelques noyaux seulement sont reconnaissables, l'ensemble ne se colorant plus par les réactifs. On rencontre aussi des points isolés assez nombreux de dégénérescence hyaline des cellules du foie, chacune d'elles étant entourée d'un cercle de noyaux, dont les uns lamellaires paraissent provenir de l'endothélium des capillaires comprimés tandis que les autres arrondis semblent être des leucocytes arrêtés dans les capillaires ; il n'y a pas d'hémorrhagies dans ces points, et on ne peut même trouver trace de globules rouges entre les cellules tuméfiées,

En résumé, les altérations dans ce cas sont très étendues, puisque partant du système porte elles sont diffuses et revêtent seulement de place en place la forme nodulaire.

Au point de vue de l'anatomie pathologique, elles présentent un type assez complexe de cirrhose avec dégénérescence ; les cellules géantes intravasculaires sont très nettes, mais on ne peut constater nulle part d'enkystement comparable à celui qui caractérise le tubercule proprement dit. La participation des cellules du foie aux processus d'inflammation et de dégénérescence est évidente, mais le point important à noter, c'est l'extrême ressemblance de ces lésions avec celles des maladies infectieuses, et en particulier de l'éclampsie. Dans le reste du foie, les travées sont conservées ; il existe une notable infiltration des vaisseaux par des leucocytes, mais on ne voit point de dégénérescence graisseuse.

Obs. VIII. — *Cobaye. Injection intrapéritonéale de culture de tuberculose humaine; mort en 36 jours.* Laboratoire de M. le professeur Straus. — Le foie est tout entier parsemé d'une grande quantité de nodules blancs comparables à des grains de semoule, et rappelant tout à fait les tubercules miliaires que l'on rencontre dans le foie humain tuberculeux. L'examen des coupes montre qu'il n'en est rien et que tous ces nodules sont constitués par des îlots de dégénérescence hyaline rappelant la nécrose de coagulation.

Les coupes permettent de constater deux ordres de lésions : les unes scléreuses, localisées autour des espaces portes, les autres vitreuses, liées à des dégénérescences du parenchyme, et dont les points blancs visibles à l'œil nu ne sont que les amas les plus considérables. Ces dernières sont les plus importantes, par leur disposition et par leur forme. Il est en effet facile de constater, même à un faible grossissement, que ces lésions dégénératives (et nous ne parlons pas ici des blocs les plus gros) sont extrêmement abondantes et que, si l'on considère un lobule, les îlots dégénératifs s'échelonnent sous forme de boyaux allongés entre la veine sus-hépatique qui contient toujours des cellules hépatiques abondantes et la veine porte. Il existe en outre de très petites taches de coagulation portant sur quelques cellules seulement que l'on peut comparer pour leur volume et pour leur distribution aux cellules géantes qui constituent le caractère le plus saillant du type décrit par Yersin chez le lapin. Seulement, dans ce dernier cas, les lésions sont surtout intravasculaires quoique nous ayons pu mentionner le rôle des cellules hépatiques qui, s'il n'est pas prédominant n'en existe pas moins, et chez le cobaye dont nous parlons, les cellules en coagulation hyaline et ré-

tringente se colorant fortement en rose par l'éosine sont manifestement les cellules hépatiques transformées, et elles sont groupées par 4 ou 5 et même plus, en petits îlots, chacune d'elles étant entourée d'une collerette de cellules endothéliales. Il en résulte que la formation de ces cellules dégénérées à collerette de noyaux périphériques, aux dépens des cellules du foie, est ici prédominante, tandis qu'elle est plutôt rare chez le lapin, d'après le type Yersin.

Un autre point à noter, c'est que cette évolution n'est que temporaire. On observe simultanément la formation de bandes étendues, allongées dans le sens des vaisseaux. Ces portions présentent tous les caractères saillants de la nécrose de coagulation ; les cellules y deviennent transparentes et dégénérées au centre des îlots. Les foyers plus volumineux, ceux qui sont visibles à l'œil nu, sont situés autour d'un espace porte, ou sont disposés à son contact, d'une façon excentrique par rapport à lui. Ils apparaissent très clairs et réfringents sur les préparations traitées par le carmin d'alun, par le picro-carmin ou par l'éosine hématoxylique du professeur Renaut. On trouve presque toujours des néo-canaux biliaires persistants et des canaux biliaires anciens, comprimés et dont l'épithélium a perdu tout caractère différentiel au sein de la masse dégénérée, soit qu'il se continue avec des organes de la périphérie, soit qu'ils occupent le centre de l'îlot ; ces deux cas sont d'une fréquence relativement égale. On peut distinguer à ces foyers, que nous appelons *tubercules* faute d'un autre mot, et aussi pour qu'on ne perde pas de vue leur aspect extérieur, deux zones : dans la première, les cellules sont en nécrose de coagulation ; elles ont une forme sphérique ; leur protoplasma se colore en rose par l'éosine, leur noyau disparaît progressivement ; elles sont entourées par un collier d'éléments aplatis de petits noyaux et qui proviennent tant des cellules fixes du tissu connectif du foie, que des capillaires comprimés par la tuméfaction des cellules. Dans la seconde, les cellules ne se colorent plus par l'éosine ; elles ne présentent pas de noyaux ; leur centre devient colloïde avec quelques granules ronds de dimensions très inégales ; leur périphérie semble se continuer et s'épaissir en une membrane qui bientôt se plisse et revient sur elle-même. Quelques noyaux endothéliaux subsistent encore, d'où il résulterait que les éléments qui ne sont pas encore englobés par la dégénérescence peuvent se nourrir assez longtemps par imbibition, car il n'existe aucun vaisseau perméable dans le foyer. Un certain nombre de cellules dégénérées et provenant des travées hépatiques sont distendues par des gouttelettes colloïdes très volumineuses ; ce fait est constant dans tous les foyers considérés. On peut observer aussi la fusion de plusieurs de ces cellules colloïdes et la for-

mation de petites cavités qui ne prennent pas d'ailleurs le caractèer d'une dégénérescence graisseuse.

Les foyers ainsi constitués peuvent se rencontrer, et c'est là le cas le plus fréquent, absolument *purs*. Nous ne savons comment le sang arrive en leur centre, mais ce centre est souvent occupé par des coagula de fibrine qui noie dans une nappe homogène les différentes formes de dégénérescence que nous venons d'étudier. D'autres fois, ils sont en contact avec les nodules scléreux développés autour des espaces portes qui les entourent plus ou moins. Enfin, on peut en rencontrer, mais le fait est rare, dans lesquels quelques trabécules hépatiques persistent à l'état de vaisseaux biliaires.

La cirrhose tuberculeuse, quoique beaucoup moins étendue que les lésions dégénératives, existe pourtant, soit sous forme de bandes diffuses accompagnant les espaces portes, soit sous forme d'îlots isolés, qui constituent du tissu conjonctif néoformé très riche en cellules fixes, et des néo-canaux biliaires abondants.

Il existe, au pourtour de tous ces foyers, surtout de ceux qui sont en dégénérescence, une couche plus ou moins grande de cellules en transformation graisseuse ; on en retrouve quelques-unes englobées dans les follicules et c'est probablement à elles que ces derniers devaient leur aspect blanchâtre sur le foie frais.

En résumé, il existe dans ces cas deux sortes de lésions à tendance nodulaire qui peuvent exister séparément où se rencontrer combinées ; ce sont : d'une part, les lésions dégénérattves que l'on voit débuter par de très petits nodules circonscrits, intralobulaires, puis former des masses allongées ; enfin, des foyers volumineux visibles à l'œil nu ; d'autre part, des lésions de cirrhose. Celles-ci peuvent se trouver aussi diffuses ou en foyers ; comme les premières, elles sont absolument dépourvues de toutes zones d'enkystement ; il s'ensuit que les follicules adultes les plus volumineux, comme les foyers les plus petits présentent sur les coupes une forme toujours irrégulière et jamais nettement sphérique. Les lésions sont à la fois inflammatoires et dégénératives : inflammatoires pour le tissu porte ou glissonnien, dégénératives pour le parenchyme hépatique ; mais nulle part, elles ne répondent au schème de la tuberculose nodulaire, quoique la tendance de ces néoplasies, d'abord diffuses, à former de petits nodules soit bien accusée.

Osb. IX. — *Cobaye. Inoculation le* 22 *février dans la veine jugulaire d'une dose faible,* 1 *c.c. de produits délayés de la rate et du foie d'un autre cobaye tuberculeux. Mort le* 11 *mars. D'autre part des ganglions très volumineux et grisâtres dans l'aisselle, quelques-uns dans l'abdo-*

men. Foie bigarré et marbré, rate très volumineuse, bourrée de tubercules. Quelques tubercules gris dans les poumons. Laboratoire de M. le professeur Straus. — Les lésions que présente le foie de ce cobaye, sont assez semblables dans leurs éléments fondamentaux à celles du foie précédent ; elles en diffèrent cependant par quelques points. Le tissu inflammatoire occupe encore les espaces portes dans toute leur longueur, ses traînées présentent non plus des angles pénétrant dans les lobules, mais des renflements arrondis, l'ensemble présenté par leur espace porte coupé en long et occupé par le tissu nouveau est celui d'une feuille à contours ronds. On retrouve toujours les néo-canaux biliaires et le tissu conjonctif, mais les cellules d'origine connective sont très abondantes. A la périphérie des foyers inflammatoires, ils se disposent sur deux ou trois couches et s'aplatissent de façon à former une espèce de revêtement à la néplasie ; il en résulte une apparence manifeste d'enkystement ; pourtant le centre des foyers les plus volumineux, et il en est de considérables, ne présente pas de dégénérescence caséeuse, ni de cellules géantes. La paroi des artérioles est épaisse ; les voies biliaires sont dilatées ; leur épithélium est proliféré ; les îlots de parenchyme nécrosé sont très peu abondants, tout petits ; ils n'existent pas au contact de tous les nodules inflammatoires ; il s'en faut de beaucoup, et, quand on les rencontre, ils ne circonscrivent pas le foyer, mais forment un petit noyau situé à son contact, en un point quelconque de la périphérie ; pourtant, on peut en rencontrer de bien développés autour d'un espace porte ; ils réservent l'artère et le canal biliaire. Toutes les cellules du foie paraissent proliférées, leur protoplasma est très petit et les noyaux, par conséquent, paraissent augmentés de nombre ; il n'existe pas de congestion marquée, ni de stéatose.

Obs. X. — *Cobaye. Tuberculose expérimentale, obtenue directement par inoculation intrapéritonéale de produits tuberculeux. Mort rapide avec généralisation, foie, rate, poumon, etc.* — Cette forme se rapproche beaucoup du type des tuberculoses biliaires observées chez l'enfant. Les lésions sont extrêmement étendues et par cela même difficiles à systématiser. Le point le plus important à noter, c'est la part que prennent les trabécules hépatiques dans le développement du néoplasme. La lésion élémentaire est très difficile à reconstituer, car il n'existe pas de petits tubercules. Tous sont très volumineux et confluents. Pourtant les masses caséeuses n'ont qu'une faible importance. Tout le foie paraît partagé en deux sortes de substances, à peu près égales comme quantité : l'une est formée par les travées hépatiques,

l'autre est un tissu néoformé qui se développe aux dépens de la majorité des espaces portes, mais non de tous. Voici comment ce tissu est constitué, il existe une sclérose énorme des espaces, il en résulte de larges bandes de tissu scléreux s'anastomosant et découpant le foie. Un point digne de remarque, c'est que dans les portions de foie restées à peu près saines, on rencontre des espaces portes intacts et sans sclérose. Il s'ensuit que la lésion n'est pas également disséminée comme elle le serait si elle était due à un poison soluble tel que l'alcool. Ces bandes de sclérose sont très riches en cellules anastomosées ; dans quelques-unes le tissu conjonctif a presque entièrement disparu et on n'observe que de petites cellules rondes mêlées aux éléments qui nous restent à décrire. Ceux-ci, de beaucoup les plus curieux, ne sont autres que des néo-canaux biliaires anastomosés et résultant de la transformation des travées hépatiques au contact de la prolifération conjonctive. Ces canaux ramifiés, constitués par des cellules tassées sur un ou plusieurs rangs sans lumière centrale respectée, ne représentent pas toutes les trabécules hépatiques. Ils sont beaucoup moins nombreux ; on en peut donc conclure qu'un grand nombre des cellules du foie s'atrophient. Ils n'en conservent pas moins leur direction vers le centre de l'espace porte, où ils viennent former des plexus autour de la veine et se continuer avec les canaux portes dont l'épithélium est devenu cubique. Il en résulte que sur certains points l'aspect des grands îlots de sclérose sillonnés par ces canaux convergents est très voisin de celui de certains angiomes biliaires. A un degré plus avancé, les cellules embryonnaires prédominant découpent ces canaux biliaires qui s'atrophient ; de rares tronçons isolés prennent l'aspect des cellules géantes. Il est extrêmement facile de suivre sur la zone de transition la transformation des travées hépatiques en néo-canaux. Les cellules se tuméfient et forment un boyau très volumineux, dont la coupe est circulaire, entourée par des faisceaux conjonctifs déliés plus ou moins abondants. Les cellules ont leur protoplasma rond ou du moins sans ligne de division bien nette. Les noyaux y sont très irrégulièrement développés, mais il s'en rencontre toujours de volumineux. A un stade plus avancé, les noyaux sont en voie de multiplication. Il en résulte une couronne de noyaux nombreux qui s'appliquent à la périphérie du boyau cellulaire. Le protoplasma est très réduit et il perd ses caractères grenus. Le nombre des noyaux diminue au fur et à mesure que le boyau cellulaire s'enfonce dans le tissu de sclérose et l'aspect est bientôt celui du néo-canalicule tel qu'on le rencontre dans les cirrhoses banales.

Venons maintenant aux masses caséeuses. Elles se développent par taches isolées à la périphérie des îlots scléreux. Elles sont d'abord for-

mées par des pinceaux fins et entremêlés de fibrine consécutive à des hémorrhagies intertrabéculaires. Mais ce n'est pas là qu'elles sont les plus importantes : on les rencontre englobant des lobules entiers du foie qui sont frappés de la transformation vitreuse. Il existe des points où les néo-canaux biliaires sont respectés sans qu'on en puisse voir la raison. En ces points, les petits groupes anastomosés des canaux qui se colorent fortement et se détachent sur le fond de la masse caséeuse ressemblent exactement à des angiomes biliaires isolés. Les cellules géantes ne sont pas très abondantes : elles paraissent provenir, comme nous avons vu, des canaux biliaires.

Les veines sus-hépatiques sont remplies de cellules du foie.

En résumé, si la spécificité de la lésion ne s'accusait pas par le caractère caséeux de certains points, on croirait avoir affaire à une sclérose des espaces portes très accentuée et avec développement considérable des néo-canaux biliaires qui ne sont d'ailleurs dans ce cas qu'une forme de groupement, de résistance si l'on veut de la travée hépatique.

Obs. XI. — *Tuberculose expérimentale du chien. Hépatite interstitielle avec englobement de parenchyme.* — Nous devons à notre excellent collègue, M. le Dr Mosny, les pièces d'un cas de tuberculose expérimentale, obtenue chez le chien par l'injection d'une culture pure de tuberculose humaine dans la veine saphène ; mort en trois semaines. Cavernules légères des poumons.

Le foie présente des lésions extrêmement tranchées qui paraissent enkystées au milieu du parenchyme hépatique, tellement elles sont distinctes. Il s'agit d'une cirrhose repoussant et refoulant les travées du foie, mais formant des coulées larges et distinctes au lieu de travées continues entre elles. Les îlots de cette cirrhose ne morcellent donc pas le foie, mais se contentent d'empiéter sur les lobules dont ils sont séparés par une ligne de démarcation tranchée. Ils sont tous développés autour des espaces portes dont le canal biliaire est en général conservé mais plus ou moins atrophié ; la veine porte au contraire est toujours très largement dilatée, remplie de sang ; l'artère hépatique parait intacte, lorsqu'elle est volumineuse, mais sur les petits foyes, sa place n'est marquée que par une hémorrhagie diffuse ou par un caillot fibrineux étoilé. Sur les îlots les plus grands, les tissus de l'hépatite apparaissent peu distincts, composés surtout de cellules rondes ou fusiformes, mêlés sans ordre à des fibrilles conjonctives minces : mais sur les petits nodules, on retrouve des blocs étendus de travées hépatiques, qui subissent une espèce de dégénérescence caractérisée par l'atrophie de leur corps protoplasmique, qui est très réduit et privé de granu-

lations, et par la diminution plus ou moins considérable de l'aptitude du noyau à se colorer. Ces éléments sont entourés par des cellules allongées et des cellules rondes qui séparent les travées et sont de provenance vasculaire. A cause de la prédominance des cellules allongées, on pourrait supposer que l'endothélium vasculaire joue un certain rôle dans ce processus. Il n'y a nulle part de cellules épithélioïdes, ni de cellules géantes, mais on observe une notable diminution d'intensité dans la coloration du protoplasma des cellules de la cirrhose lorsqu'on les compare aux cellule du parenchyme respecté.

En résumé, nous observons ici, à part quelques légères différences de détail, une hépatite interstitielle, englobant les éléments du foie, qui est tout à fait comparable à celle que l'on observe dans la tuberculose expérimentale du cobaye, mais il n'existe pas de zones étendues de cellules en nécrobiose en dehors de la cirrhose. On ne constate même pas de dégénérescence graisseuse autour des bords du tissu néoformé. La tuberculose expérimentale, à forte dose, détermine donc chez les animaux, des lésions qui peuvent différer d'un animal à l'autre mais qui ont toujours ce trait commun de ne pas répondre à la description du follicule tuberculeux tel qu'on le rencontre chez l'homme.

Historique de la tuberculose hépatique spontanée de l'homme.

Nous étudierons à part, en deux chapitres, la tuberculose simple et la tuberculose ulcérée ou biliaire, car elles ne prêtent pas aux mêmes considérations.

La question de la tuberculose du foie chez l'homme, d'abord diffuse, et reflétant les opinions formulées d'après l'observation des poumons tuberculeux, se précisa bientôt quand on vit que le parenchyme hépatique permettait l'étude de lésions récentes, simples et peu compliquées. Le foie devint alors l'objet de choix pour l'examen de la tuberculose à ses différents stades, et nous l'avons vu décrit par tous les expérimentateurs. Mais bientôt, ces recherches approfondies montrèrent qu'en dehors du tubercule il fallait étudier les lésions de voisinage, c'est-à-dire celles que provoque la tuberculose au pourtour des nodules fibro-caséeux, ou même sans eux. On constata d'abord la cirrhose et la dégénérescence graisseuse, mais sans pouvoir affirmer leur nature tuberculeuse. D'ailleurs il est plus court de résumer ici les opinions des différents auteurs.

Wagner en 1861, décrit 34 cas de tuberculose du foie. Il admet que les tubercules en général, naissent dans les mailles des cellules hépatiques elles-mêmes. Il note à l'appui de cette opinion leur situation au milieu des travées et dans l'intérieur du lobule (*Arch. d. Heilkunde*). Klebs pense aussi qu'ils se développent dans la zone moyenne du lobule où leurs éléments générateurs sont apportés par le courant sanguin.

Schuppel pense que la plupart des tubercules du foie se forment par voie d'embolie dans l'intérieur des vaisseaux sanguins, par apport de leucocytes, qui, s'agglomérant, atrophient par compression le tissu hépatique et détruisent les capillaires.

La stéatose tuberculeuse du foie fut assez facilement admise et trouva même divers physiologistes pour l'interpréter, quoique Martel en 1863 note la rareté de la stéatose dans le foie tuberculeux. (Th. Paris, 1863. Essai sur la structure et le développement du tubercule.)

La fréquence de la tuberculose proprement dite dans le foie a été mise en lumière, comme l'on sait, par M. Thaon.

La sclérose du foie des tuberculeux, mise en lumière par Hutinel en 1881, est-elle attribuable à la tuberculose ou à l'alcoolisme. Sabourin la décrit comme cirrhose hypertrophique graisseuse liée à l'alcool. Lancereaux et son élève Gilson l'englobent dans la cirrhose vulgaire dont elle ne serait qu'une forme. Bellangé, en 1884, défend au contraire l'étiologie tuberculeuse.

MM. Blocq et Gillet introduisent une notion nouvelle en parlant du rôle probable de l'infection dans les cirrhoses graisseuses. Pour eux la cirrhose tuberculeuse n'est qu'une des formes de l'hépatite infectieuse (*Archives de médecine*, 1888).

Dans la localisation des tubercules du foie, Brissaud et Toupet (1887) admettent une forme disséminée, une seconde à localisation périportale avec dégénérescence granuleuse du centre; enfin dans une troisième, les tubecules sont

disséminés le long du tissu glissonnien des vaisseaux portes et entourés d'une atmosphère graisseuse. Nous avons retrouvé toutes ces formes et surtout une forme à cirrhose insulaire, dont les travées contiennent des tubercules plus ou moins nombreux.

Dallemagne fait débuter le nodule en général dans l'intérieur du lobule hépatique, et vers son tiers moyen, et incline à penser que les bacilles sont amenés par les branches de l'artère hépatique.

MM. Brissaud et Toupet, décrivent des amas embryonnaires englobant les espaces portes, et dans d'autres cas du tissu fibreux, le tout donnant une cirrhose insulaire. Dallemagne tout en se tenant sur une très grande réserve admet l'idée d'une cirrhose imputable à l'évolution tuberculeuse et rapporte des descriptions à l'appui de cette opinion.

La pierre d'achoppement, c'est la difficulté qu'on éprouve à rattacher à la tuberculose des amas de cellules embryonnaires, ou même de simples traînées d'hépatite interstitielle. Ce serait là une forme de tubercule diffus qui choque un peu nos idées. Mais puisque nous avons vu la tuberculose expérimentale donner des lésions considérables d'hépatite avec néo-canaux biliaires, sans tubercules proprement dits, nous possédons un terme de comparaison précieux et nous pourrons essayer de trancher la question en rattachant la cirrhose du foie des tubercules à la cirrhose expérimentale.

M. Lauth (thèse 1888) (1) donne ainsi les caractères de la cirrhose tuberculeuse: Elle est insulaire, diffuse, plus embryonnaire que scléreuse. Elle s'étend en ilots d'où partent des travées irrégulières qui rejoignent les îlots voisins et des fibrilles qui pénètrent le lobule ; elle est toujours graisseuse.

La dégénérescence graisseuse des foies de tuberculeux, rattachée au tubercule, a été trop parfaitement traitée par MM. Hanot et Lauth pour que nous y insistions longuement. Ils ont fait remarquer la constance de l'état gras du foie au contact des tubercules, et disent qu'il faudrait presque décrire aux follicules une quatrième zone, qui serait la zone graisseuse.

M. Bouygues (2) dans une thèse des plus remarquables, faite dans le service de M. Hutinel, décrit dans le foie des tuberculeux alcooliques la cirrhose et la surcharge graisseuse plus ou moins complète des cellules par la graisse. Le plus souvent, dit-il, la cirrhose et la transformation graisseuse se trouvent réunies ; elles présentent dans un grand nombre de cas l'aspect qui a été décrit sous le nom de cirrhose hypertrophique graisseuse. Dans la plupart des observations de ce travail nous trouvons notés l'épaississement scléreux des espaces portes,avec présence de tubercules centraux dont la périphérie embryonnaire se continue en traînée et s'étend, plus diffuse, dans l'intervalle des cellules hépatiques.

Les termes du problème sont donc nettement posés dans ce travail, dont l'importance est pour nous très grande, car il emprunte sa valeur à une description exacte et sans parti pris des désordres constatés à l'autopsie. Il ressort clairement du texte que, pour l'auteur, il existe une cirrhose tuberculeuse ; un processus inflammatoire accompagnant le plus souvent les masses caséeuses, mais ne faisant pas corps avec elles. C'est la tuberculose diffuse, dont on ne pouvait affirmer la vraie nature avant de la comparer à la tuberculose expérimentale.

(1) LAUTH. Le foie des tuberculeux. Thèse, 1888.

(2) Étude sur certaines altérations du foie chez les tuberculeux alcooliques. Th Paris, 1890.

En ces derniers temps, M. Hutinel (1) a précisé ses travaux, et livré pour ains dire sa pensée de derrière la tête en décrivant l'hépatite tuberculeuse des jeunes enfants. Cette hépatite, qui forme, comme l'ont montré Laure et Honnorat, la majorité des cirrhoses infantiles, est constituée d'après lui par une stéatose périlobulaire et une sclérose au milieu de laquelle on rencontre des granulations tuberculeuses.

Il réunit ces lésions en un seul groupe, celui de l'hépatite tuberculeuse graisseuse hypertrophique. Cet auteur éminent a donc constaté dans le foie de l'enfant, indemne d'alcoolisme, le même ordre de lésions que MM. Hanot et Lauth, Brissaud et Toupet, que nous aurons occasion de décrire aussi, car le type en question est si fréquent qu'on ne peut le méconnaître.

Dallemagne (Du foie des tuberculeux. Paris, 1891, p. 55) rapporte la forme rudimentaire du tubercule hépatique à trois types. Le premier est un simple nodule embryonnaire composé de cellules lymphoïdes de même aspect, pressées es unes contre les autres. Dans le second, il existe des travées hépatiques qui pénètrent le lobule et y forment des néo-canaux biliaires. Enfin dans le troisième, le plus rare, les éléments seraient ordonnés en travées. Le tubercule serait donc surtout lymphoïde.

Dallemagne (2) décrit une stéatose dérituberculeuse et une stéatose systématique périportale. On verra que pour nous c'est identique puisque le tubercule se développe dans une gaine glissonnienne.

La question nous paraît insuffisamment précisée dans ces termes ; il faut, comme l'a fait M. Hanot en 1888, et M. Hutinel en 1890, chercher si dans les foies présentant des tubercules, on rencontre une cirrhose liée à ces tubercules, comme la stéatose de Hanot et Lauth ; et, en supposant que les choses se passent ainsi, décrire les caractères de cette cirrhose pour pouvoir la comparer avec fruit aux cirrhoses sans tubercule du foies, de cobayes expérimentalement tuberculeux. En d'autres termes, l'inflammation pérituberculeuse que tout le monde admet, du moins dans le poumon, peut-elle être assez marquée pour avoir un cachet spécial. Moore, Frankel, Ziegler, admettent d'après Dallemagne une hépatite interstitielle liée au tubercule. Laure et Honnorat ont mis en relief l'existence de la cirrhose tuberculeuse infantile. Lauth, dans sa thèse, défend énergiquement l'origine tuberculeuse de la cirrhose hypertrophique graisseuse ; enfin, nous venons de voir M. Hutinel admettre cette conception.

On peut rapprocher ces idées de celle de M. Raymond, qui admet dans la moelle épinière une tuberculose infiltrée caractérisée seulement par des traînées embryonnaires.

L'examen d'une série de préparations de foie dont nous ne rapporterons ici que les principales permet de constater dans les coupes contenant des tubercules (nous avons exclu toutes les autres), une série de lésions dont la plus fréquente est la cirrhose, elle forme des jetées autour des espaces portes qui sont le point de départ de la lésion et autour desquels elle affecte une forme nodulaire. Topographiquement

(1) HUTINEL. De l'hépatite tuberculeuse chez les enfants. *Bulletin médical*, 29 décembre 1889.

(2) DALLEMAGNE. Du foie des tuberculeux. Paris, 1889, p. 83.

elle est donc la même que chez le cobaye; de place en place un de ces nodules subit la dégénérescence caséeuse, mais il ne s'enkyste que tardivement. Le nombre de ces tubercules adultes est extrêmement variable; quelquefois ils n'existent que de place en place, comme pour attester la nature tuberculeuse du reste de la lésion. La sclérose, regardée de près, ne paraît pas formée de nodules embryonnaires, mais surtout de tissu conjonctif à petites fibres, contenant beaucoup de cellules fixes et englobant les éléments du foie, qui se présentent sous deux aspects dans ces traînées. Tantôt ils ont pris la forme de néo-canaux biliaires si abondants qu'ils constituent la majeure partie de nodules très volumineux, tantôt ils sont atrophiés simplement; quelques-uns peuvent se transformer en cellules géantes. On peut voir des anneaux fibreux autour des canaux biliaires, et surtout des veines portes, se charger de pigment noir. Les jetées de la cirrhose ont un bord festonné et découpé, envahi par la graisse qui le noie complètement. Elle provient de la transformation des cellules du foie. On peut voir des foies sur lesquels la cirrhose est nodulaire, les espaces portes sont seuls envahis et ne sont pas rejoints par des jetées nouvelles, mais le trajet de la cirrhose et la place qu'occuperaient ces jetées sont marqués par un régulier réseau de stéatose. Elle précède et accompagne donc la cirrhose ; elle a la même systématisation que cette dernière. Quoique les jetées de cirrhose soient beaucoup plus grêles que chez le cobaye, et qu'elles puissent présenter des tubercules caséeux, elles n'en sont pas moins tout à fait comparables, c'est dans les deux cas une hépatite interstitielle à type plus ou moins aigu, à même systématisation, englobant de même le parenchyme. Seulement la dégénérescence qui les accompagne n'est pas la nécrose de coagulation, c'est la stéatose.

Nous avons recherché s'il existait dans ces foies des nécroses épithéliales marquées, et dans une dizaine de cas nous avons trouvé une lésion non pas semblable à la nécrose de coagulation, mais assez analogue. Elle consiste en blocs de cellules qui se colorent encore en rose assez vif par l'éosine, mais où les noyaux n'apparaissent plus. Ils occupent toujours le centre des lobules de cirrhose et sont souvent entourés de cellules hépatiques chargées de pigment biliaire. A un degré plus avancé ces blocs subissent une sorte d'émulsion, ils entourent les veines sus-hépatiques et reproduisent assez bien la topographie du foie muscade. Ce stade terminal a été décrit sous le nom d'atrophie rouge, par M. Sabourin (Le foie des tuberculeux ; atrophie rouge avec évolution nodulaire graisseuse. *Archives de physiologie*, 1884, t. II, p. 47). L'impuissance de certains groupes d'éléments à fixer les colorants a été signalée dans le rein des tuberculeux par M. Coffin dans sa thèse en 1890. On

retrouve donc dans le foie une lésion semblable et qui peut être très étendue, distincte, nous le répétons,de la nécrose de coagulation parce que les éléments n'en ont pas la réfringence et la transparence. D'après l'examen d'un certain nombre de préparations, nous ne pensons pas qu'elle soit spéciale à la tuberculose.

Nous rapporterons de plus un certain nombre d'observations dans lesquelles le tubercule hépatique, à son début, n'est ni enkysté, ni caséeux à son centre. Ces formes, décrites sous le nom de tubercules lymphoïdes, sont souvent tout à fait semblables à celles que donnent les maladies infectieuses, et l'on y retrouvera les foyers hémorrhagiques de l'éclampsie, les nodules embryonnaires de la fièvre typhoïde, les points de stéatose de la pneumonie bilieuse, tels que nous les connaissons d'après les travaux récents. Il en résulte qu'à son début la tuberculose se comporte comme les autres maladies infectieuses, et qu'elle ne s'en distingue que plus tard, par l'évolution de certains des foyers, qui s'enkystent et deviennent caséeux. On verra, par la lecture d'observations impossibles à résumer à cause de la multiplicité des détails, que ce parallèle entre la tuberculose et les maladies infectieuses peut être aussi suggestif que celui qui nous occupait d'abord, entre la tuberculose spontanée et l'expérimentale. Mais nous n'avons fait que l'indiquer, car son étude complète nous aurait mené trop loin.

Obs. I.—*Homme de 37 ans ; cavernes des deux poumons, tuberculose étendue des voies génito-urinaires. Nodules scléreux du foie sans follicules tuberculeux.* — Le foie était très volumineux et jaunâtre d'aspect, avec tendance à la lobulation et présentait un certain nombre de petits tubercules discrets. Sur les coupes, on retrouve ces tubercules, mais on constate de plus une hépatite interstitielle diffuse extrêmement accusée. Elle suit les veines portes qui sont noyées dans le tissu connectif. Par places, la lésion est assez nettement circonscrite et forme un îlot rectangulaire irrégulier, se colorant fortement par les réactifs; ce sont ces points qui se présentent à l'œil nu comme des nodules blancs ou grisâtres, de tubercules très jeunes ; mais ils ne sont pas autrement constitués que les bandes larges de sclérose qui sillonnent tout le foie; ce sont simplement des renflements plus marqués qui accusent la tendance à l'évolution nodulaire. Le tissu scléreux est constitué par des fibrilles conjonctives fines et de très nombreuses cellules fixes. Les éléments embryonnaires ne sont abondants qu'au niveau des nodules les plus volumineux ; cette sclérose découpe les travées hépatiques, et isole les cellules de façon à présenter l'image d'une véritable cirrhose

péricellulaire. Des éléments englobés prennent des caractères très frappants. Ils deviennent absolument énormes, arrondis ou ovalaires; présentent des noyaux très développés au nombre de deux ou trois par cellule; ces noyaux sont aussi volumineux que ceux des grandes cellules de la moelle épinière; le corps protoplasmique est chargé de grosses granulations, mais n'est pas caséeux; les cellules ainsi modifiées sont extrêmement abondantes et se distinguent bien à un faible grossissement dans la cirrhose dont elles occupent la marge, pourtant, quoique leur volume rappelle celui des cellules géantes, on ne les voit pas se caséifier, il en existe un certain nombre dans les travées encore intactes qui subissent la dégénérescence graisseuse; leur disposition se fait d'une façon assez curieuse, les éléments si volumineux semblent se fondre dans le tissu de la cirrhose, qui pourtant ne contient pas encore de fibres élastiques à leur contact; leur protoplasma diminue et arrive à se supprimer, sans perdre ses caractères histochimiques, et la cavité connective arrive à se mouler sur eux, sans qu'il y ait trace de vide. Les noyaux se ratatinent parallèlement et prennent des formes anguleuses; à un moment donné, ils existent seuls, c'est-à-dire que la mince couche de protoplasma qui les entoure cesse d'être distincte; ils se confondent alors avec les petites cellules du tissu de cirrhose, par conséquent, il reste des éléments hépatiques à l'état larvé, si l'on peut dire ainsi dans les bandes connectives; il est impossible de suivre plus loin leur évolution; peut-être s'atrophient-ils; peut-être jouent-ils un rôle dans la reconstitution du tissu hépatique en cas de guérison.

D'autres travées hépatiques moins abondantes subissent la transformation en néo-canaux biliaires; ils s'atrophient d'eux-mêmes très rapidement, et lorsqu'ils sont arrivés dans la zone centrale du tissu de cirrhose, celle qui contient des fibrilles élastiques, ils sont réduits à un double rang de cellules allongées, qu'on pourrait prendre pour un capillaire vide; nous avons parlé de la dégénérescence graisseuse qui entoure ces foyers; elle peut prendre une série de cellules qui sont complètement stéatosées, mais elle peut aussi envahir les gros éléments dont nous avons déjà parlé; on voit alors une vésicule adipeuse entourée d'une lamelle plus ou moins épaisse de protoplasma contenant plusieurs noyaux qui se trouvent alors naturellement disposés en collerette, Tous les capillaires du foie sont dilatés, remplis de sang, et, dans un grand nombre de cellules, il existe des granulations hématiques reconnaissables.

En résumé, dans ce foie qui présente à l'œil nu les caractères de la tuberculose avec follicules, on trouve, au microscope, une cirrhose

intense, une hépatite interstitielle aiguë, très semblable à celle que l'on rencontre expérimentalement et qui présente une évolution marquée vers le type nodulaire. Les dégénérescences cellulaires sont ici peu marquées, ce sont des stéatoses, de l'atrophie simple ; il n'y a pas de *tubercule* avec ses trois zones suivant le sens absolu du mot, puisque nous avons constaté la nature scléreuse des points blancs qui donnaient à l'œil nu l'aspect du tubercule miliaire.

Obs. II. — *Pneumonie caséeuse. Homme de* 30 *ans.* Service de M. le Dr Gombault, hospice d'Ivry. *Ulcérations intestinales ; cirrhose pigmentaire tuberculeuse du foie, avec pigmentation du tissu scléreux.*— Ce foie est sillonné par des bandes de cirrhose adulte, lesquelles sont bien reconnaissables et ont pour point de départ les espaces portes ; en effet, autour de chaque veine porte conservée d'ailleurs, existe une étoile fibreuse assez épaisse. Quelques-uns des espaces présentent de plus des amas nodulaires offrant le tubercule primitif du foie dit lymphoïde ; mais en réalité, composé surtout de cellules fixes proliférées. On trouve dans l'intérieur des lobules, mais au contact des espaces portes, un certain nombre d'autres tubercules lymphoïdes de petites dimensions. Il existe une stéatose diffuse, assez peu marquée pour chaque trabécule, mais s'étendant au loin dans les lobules qui accompagnent les travées de cirrhose, et formant une collerette aux tubercules isolés ; pourtant, il n'y a pas deux systématisations de la stéatose, car ces tubercules sont toujours disposés le long des gaines glissoniennes ; cette cirrhose n'a donc rien de particulier qu'un détail que nous allons maintenant exposer : c'est la présence de pigment noir disposé en collerette autour des veines portes et entraîné dans le tissu de sclérose. Il est composé d'amas irréguliers, frangés, déchiquetés, coupés par des séries de granulations inégales. Il ne paraît pas être renfermé dans des cellules distinctes. mais se montre au contraire dispersé et rappelant beaucoup l'aspect du pigment de charbon dans le poumon ; cette ressemblance est accrue par ce fait que ce pigment est d'un noir vif et franc, nullement mêlé de teinte bistre ; les cellules du foie n'ont pas de surcharge pigmentaire. biliaire ou autre.

Le pigment dans ce cas vient peut-être des ulcérations de l'intestin et serait de même nature que celui qui colore les ganglions mésentériques chez les sujets morts avec de la diarrhée chronique ou des ulcérations intestinales rebelles. Nous avons trouvé deux autres fois cette même pigmentation dans l'hépatite tuberculeuse, mais nous ne rapporterons pas les observations car elles sont en tout point comparables à celle-ci.

Obs. III. — *Foie tuberculeux. Transformation graisseuse et atrophie du parenchyme. Homme phtisique avec cavernes,* 30 *ans.* (Laënnec.) — Sur les coupes, on constate une évolution nodulaire graisseuse considérable, réalisant le type de Sabourin, et disposée autour des espaces portes. L'atmosphère graisseuse de ces derniers est un peu épaissie, mais ils ne sont le point de départ d'aucune bande de sclérose. La stéatose est nettement circonscrite en territoires au bord desquels les cellules hépatiques non envahies se présentent sous deux aspects. Tantôt ce sont des blocs cellulaires à contours irréguliers envahis par leur périphérie et composés de cellules polyédriques. Tantôt, et le plus souvent, ce sont des amas de petites cellules dont les noyaux fixent avidement la couleur et qui paraissent faire comme une barrière autour de l'inflammation graisseuse, mais une barrière constituée surtout par des éléments épithéliaux. Les cellules qui ne sont pas stéatosées et qui forment un réseau moniliforme dont les renflements correspondent aux cellules sus-hépatiques sont fort petites en général. Leur disposition trabéculaire a cessé d'être évidente, et elles sont accolées les unes aux autres. Il en résulte que leur ensemble présente un aspect tassé dans lequel la topographie normale de la glande est noyée. Le protoplasma d'un certain nombre de ces cellules contient des granulations biliaires; mais en général leur corps protoplasmique est extrêmement restreint ; la systématisation n'est pas absolue, et il existe dans les portions non stéatosées des espaces portes et des canaux biliaires bien distincts. Beaucoup de ces espaces portes sont noyés dans la masse des petites cellules à protoplasma réduit qui représentent le parenchyme hépatique. D'autres commencent à s'entourer d'une légère zone de cellules en transformation adipeuse.

En résumé, ce foie ne présente pas de lésions scléreuses. Les lésions parenchymateuses sont au nombre de deux : la stéatose et l'atrophie, avec tassement du parenchyme. La stéatose est groupée autour des espaces portes, qui sont les points les mieux nourris du foie. L'atrophie du protoplasma cellulaire, quoique avec conservation relative des noyaux, est systématisée autour des veines sus-hépatiques, et nous paraît avoir une importance au moins égale à celle de la première lésion. Il n'y a pas de tubercules dans les coupes examinées.

Obs. IV. — *Hépatite interstitielle aiguë tuberculeuse. Jeune homme mort de tuberculose aiguë dans le service de M. le* Dr Lancereaux *en* 1889. — Les nodules tuberculeux sont dans ce foie extrêmement abondants et peu volumineux; ils sont presque tous localisés aux petits espaces portes; les grands espaces et les plus gros canaux biliaires

étaient intacts. Sur les lésions les plus minimes se trouve une infiltration de cellules rondes qui occupe le tissu conjonctif d'un espace de Kiernan, et entoure les vaisseaux encore reconnaissables. A un degré plus élevé, le centre de ce nodule cesse d'être purement inflammatoire : il devient homogène, caséeux; le canal biliaire et la veine porte subsistent pendant un certain temps sous la forme d'une cellule géante; l'artériole hépatique, reconnaissable à ses fibres lisses, persiste aussi quelque temps, mais elle s'atrophie peu à peu sans subir de modifications. Enfin, les nodules les plus volumineux sont constitués par une tache caséeuse dont le centre est occupé par une cellule géante, entourée du tissu conjonctif glissonnien proliféré, épaissi, et dont les plis sont tuméfiés; puis la couche externe est formée de petites cellules rondes, très abondantes à la périphérie et diminuant au fur et à mesure qu'elles s'infiltrent dans le réseau de ce tissu connectif. Avec un faible grossissement, les cellules du foie paraissent s'arrêter brusquement au niveau de la barrière des cellules embryonnaires; mais en prenant un objectif plus fort, on les retrouve, et on peut se rendre compte de leur disparition, qui semble très rapide. Les trabécules sont morcelées; chaque cellule est isolée par ces éléments jeunes; elles diminuent de volume en même temps qu'elles se chargent de pigment; bientôt les noyaux ne se colorent plus; la cellule est réduite à une petite granulation qui disparaît rapidement.

Il existe, dans ce cas, une réaction de cellules embryonnaires extrêmement marquées, et ces cellules sont bien nettement les agents de la disparition du parenchyme, qu'on ne voit nulle part frappé en bloc, ni directement caséifié.

Obs. V. — *Hépatite tuberculeuse sous-capsulaire et glissonnienne.* — Il s'agit d'un cocher, âgé de 60 ans, porteur de deux cavernes pulmonaires très étendues : tuberculose intestinale et péritonéale. A l'autopsie, la face convexe du foie est couverte d'exsudat; l'organe est gros et jaunâtre à la coupe et présente un certain nombre de tubercules miliaires.

Les coupes intéressant la capsule montrent d'abord une couche fibrineuse, infiltrée d'éléments ronds, comme dans toutes les inflammations aiguës; puis la couche séreuse qui se continue presque sans ligne de démarcation avec la première, mais est séparée du foie par une ligne claire très nette qui persiste en tous les points. Il est curieux de noter que les tubercules débordant de la séreuse sur le parenchyme, comme nous l'allons voir, ne paraissent pas gênés par cette ligne claire correspondant à la membrane basale, puisqu'ils se continuent au delà

avec leurs contours ; mais pourtant cette ligne persiste et les coupe en deux d'une façon manifeste. Ceci posé, nous constatons que le plan occupé par la séreuse, au-dessous de l'exsudat fibrineux avec lequel il se confond par sa face supérieure, est formé uniquement de cellules plates disposées en nappes parallèles et de cellules rondes extrêmement nombreuses, le tout noyé dans une gangue fibrineuse qui, sur quelques points, s'organise en gros faisceaux réfringents. De place en place, cette ordonnance est interrompue par la présence de grandes masses caséeuses irrégulières, mais, en général, ayant une forme triangulaire, avec une base périphérique et un sommet en forme de coin qui déborde plus ou moins profondément dans la substance hépatique.

Il n'y a pas de cellules géantes ; les lobules qui sont au contact de la néoformation subissent la transformation graisseuse ; il n'existe d'amas embryonnaires que lorsque la masse caséeuse atteint un espace porte. le reste du foie présente une légère sclérose des espaces portes, et des nodules très nombreux de tuberculose. Les uns sont groupés autour des canaux biliaires ; ils sont composés surtout de petites cellules, et. n'était leur forme nodulaire, on serait assez embarrassé pour les rattacher à une inflammation spécifique. Chez quelques autres, le centre est déjà vitreux ; enfin on en rencontre beaucoup qui sont caséeux ; ils sont constitués de la façon suivante :

Au centre une masse dégénérée, dans laquelle on peut reconnaître encore par points, les vestiges de l'espace porte ; il n'y existe que des noyaux petits, peu nombreux et en voie d'atrophie.

A la périphérie, une couronne étendue de cellules hépatiques en dégénérescence graisseuse, et enfin, une zone mixte, dans laquelle les travées hépatiques dont les vaisseaux sont comprimés par la transformation adipeuse, s'englobent dans la dégénération. Les plus grandes gouttelettes graisseuses persistent longtemps au sein de la masse homogène, et on les retrouve en série, rappelant l'ordination des trabécules du foie qui pénètrent le tissu dégénéré.

Il existe, dans le reste du foie un certain degré de stéatose, toujours limité au système porte. Les veines sus-hépatiques sont entourées de cellules chargées de pigment biliaire.

En résumé, dans ce cas, la tuberculose de la capsule est lymphangitique et chacune des masses caséeuses répond à un lymphatique thrombosé mais déjà méconnaissable et sans cellules géantes. On n'en trouve pas davantage dans le foie qui est pourtant rempli de nodules tuberculeux ; mais on peut constater sur ceux de ces nodules qui sont caséeux, que les cellules hépatiques chargées de graisse participent à leur formation. Le rôle de l'évolution graisseuse, dans la constitution du tuber-

cule est donc indéniable, et dans ce cas, cette évolution paraît l'équivalent de la nécrose de coagulation ou de la dégénérescence épithélioïde que l'on observe le plus souvent comme forme dégénérative précédant et préparant l'état caséeux.

Obs. VI. — *Adénome hépatique au début.* — Femme ; pleurésie tuberculeuse, cavernes doubles, 1889. Le foie présente une inflammation circonscrite des espaces portes caractérisée sur les coupes par une accumulation de petites cellules rondes autour de ces espaces. L'inflammation n'est pas franchement nodulaire ; les îlots de cellules jeunes prennent une forme sphérique quand ils entourent les vaisseaux de l'espace ; mais on en rencontre aussi d'allongés et d'étoilés. Il n'y a pas de tubercules adultes.

Cette lésion est donc absolument banale et sans caractères spéciaux, Néanmoins le foie est intéressant à cause de la présence d'adénomes. Au début on rencontre sous la capsule principalement, et au contact de quelques espaces portes, des îlots de travées hépatiques isolés du restant du parenchyme par une mince bande scléreuse résultant de l'inflammation d'une veinule sus-hépato-glisssonnienne, telle que les a décrites M. Sabourin. Les cellules de ces îlots présentent un corps protoplasmique large et développé, chargé de fins granules, leurs noyaux sont volumineux, et les anastomoses des trabécules étant rendues plus apparentes par l'augmentation de volume des cellules, il en résulte que leur orientation paraît modifiée et que l'îlot ne paraît plus faire qu'un seul tout extra. lobulaire, un réseau de travées indépendantes des travées voisines.

Nous ne nous étendrons pas sur cette lésion, qui n'est pas très fréquente dans le foie des tuberculeux et qui a été bien étudiée par M. Dallemagne. Elle nous intéresse moins que les autres puisqu'on ne la retrouve pas dans le foie tuberculeux expérimental.

Obs. VII. — *Tuberculose du foie avec zone périphérique graisseuse autour de chaque nodule.* — Il s'agit d'un enfant de 2 à 3 mois, mort à l'hôpital Laënnec de tuberculose généralisée. Dans le foie, les tubercules blancs visibles à l'œil nu étaient clairsemés et peu apparents. Il existait dans les deux poumons et surtout aux bases, une broncho-pneumonie tuberculeuse caractéristique, avec suppuration des lobules.

Sur les coupes du foie on rencontre quelques tubercules récents mais dans l'immense majorité des points, les lésions sont très diffuses et purement inflammatoires d'aspect, circonstance qui emprunte un intérêt à l'âge de l'enfant et à l'impossibilité d'intoxication antérieure. Elles consistent presque exclusivement en une infiltration embryonnaire des espaces portes qui apparaissent sur les coupes comme autant de petits

nodules inflammatoires à contours étoilés et il s'y joint une notable distension des veines portes remplies de globules rouges dont un certain nombre sont encore nucléés, comme chez le fœtus ou dans certaines anémies pernicieuses de l'enfance. Les canaux biliaires présentent un épithélium revenu à la forme cubique et ils sont englobés dans les cellules proliférées. Sur les plus petits nodules inflammatoires, ces cellules paraissent provenir des cellules fixes du tissu conjonctif ; on les voit en effet fusiformes ou étoilées ; mais sur les nodules plus volumineux, il est impossible de distinguer les cellules fixes des leucocytes. Le foie présente un certain degré de stéatose qui s'accusait à l'œil nu par une teinte jaune clair diffuse et par des marbrures superficielles blanchâtres. La graisse est disséminée dans les trabécules hépatiques, sans systématisation bien précise ; mais de place en place on la retrouve surtout accumulée autour des plus volumineux foyers inflammatoires, Les trabécules sont là entièrement transformées et forment aux nodules une couronne de vésicules adipeuses assez étendues. Dans ce cas, la caséification, très rare par rapport au nombre des espaces portes enflammés, débute par le centre des îlots inflammatoires. Dans le poumon, la tuberculose présente également une grande prédominance de l'élément inflammatoire, ou du moins des petites cellules rondes, et quoique le processus soit étendu et actif, les cellules géantes sont rarissimes.

Obs. VIII. — *Femme,* 60 *ans. Péritonite tuberculeuse à forme ascitique. Stéatose du foie. Nodules tuberculeux hémorrhagiques.* — La capsule de Glisson toùt entière est doublée de tubercules étalés et en nappes. Le foie est entièrement gras et jaune à la coupe. On n'y distingue pas de tubercule visible. Sur les préparations, on constate que la capsule est épaissie à peu près uniformément et présente des lits parallèles de cellules fixes et de fibres conjonctives. De place en place existent des dilatations capillaires et de petits épanchements sanguins. Les tubercules apparaissent dans ce tissu en masse formé par l'accumulation des cellules préexistantes et des leucocytes, le centre de ces nodules subissant la transformation épithélioïde. Ces follicules sont orientés autour des vaisseaux lymphatiques ; les travées conjonctives qui partent de la capsule pour pénétrer dans le foie sont chargées de petites cellules rondes, comme s'il s'agissait d'un processus inflammatoire aigu, et, dans l'intérieur du foie coupé en différents points, tous les espaces portes sans exception se montrent formés d'une agglomération de cellules rondes englobant l'artère, le canal biliaire qui sont longtemps reconnaissables, et enfin la veine toujours dilatée et remplie de sang.

Les cellules du canal biliaire sont cubiques, tassées et très réduites. Les masses embryonnaires ainsi formées sont allongées, irrégulièrement denticulées de contours et elles suivent les travées portes. Il n'existe rien dans ces points qui puisse différencier ces follicules embryonnaires et les faire prendre pour de véritables tubercules. Mais dans quelques endroits la paroi de la veine paraît avoir cédé et il existe une inondation sanguine ; c'est là que débute le processus de coagulation et de transformation vitroïde : il englobe à la fois le sang épanché et les différents éléments ; il en résulte la formation de masses à peu près homogènes dans lesquelles on distingue longtemps des faisceaux feutrés de fibrine et des canaux biliaires, ainsi que des cellules du foie transformées en vésicules adipeuses. Autour de ces points, les cellules hépatiques subissent une destruction de leur paroi. Il en résulte la formation de grandes cavités irrégulières remplies de graisse. Enfin, mais très rarement, on rencontre des tubercules volumineux à centre caséeux. Ceux-là contiennent au pourtour de la masse caséeuse et à demi-englobées par elle quelques petites cellules géantes. Tout le reste du foie est complètement stéatosé, et l'ordonnance des trabécules a disparu.

En résumé, il existe, dans ce cas, une inflammation tuberculeuse caractérisée par une agglomération de petites cellules rondes le long des espaces portes, puis par des nodules plus volumineux autour de ces espaces, mais sans que rien dans leurs caractères anatomiques soit de nature à la différencier de n'importe quel autre processus aigu. Autour des plus volumineux de ces nodules, il se fait des hémorrhagies qui écartent et déchirent les cellules du foie transformées en vésicules adipeuses, — et c'est dans ces foyers hémorrhagiques que débute la caséification. Il n'y a pas autour de ces points, en général périphériques par rapport aux nodules inflammatoires d'infiltration embryonnaire ni de cellules géantes. Les phénomènes réactionnels ne se manifestent pas encore. Les plus volumineux tubercules enfin présentent la structure courante : masse caséeuse et cellules géantes. L'intestin et le péritoine, le poumon ont été examinés sur les coupes et ont montré dans le poumon des tubercules anciens et massifs des parois de cavernes entourés d'une zone de sclérose dans laquelle les lésions sont poussées très loin, ainsi qu'un grand nombre de vaisseaux oblitérés par l'endopériartérite : l'inondation sanguine du centre du tubercule n'est pas spéciale au foie, puisqu'on la remontre aussi dans le poumon. Dans le péritoine on trouve la tuberculose des voies lymphatiques avec ses caractères habituels.

OBS. IX. — *Tuberculose généralisée; tubercules hépatiques caséeux*

visible à l'œil nu. Nodules hémorrhagiques du foie. — Il s'agit d'une femme, morte à l'hospice des Incurables à Ivry et présentant des tubercules caséeux à contours polycycliques, en même temps que des nodules plus petits, visibles seulement sur les coupes. Tout le foie présente une légère pigmentation biliaire et une cirrhose interstitielle légère, débutant autour des espaces portes. Cette cirrhose s'accuse autour des gros canaux biliaires et ne paraît pas en rapport avec l'évolution des tubercules. Il existe une stéatose disséminée au voisinage des espaces portes, en même temps qu'un léger degré de congestion autour des veines sus-hépatiques. Tous les tubercules, petits ou gros, ont des caractères communs ; ils paraissent assez anciens et sont séparés du parenchyme par une bande de petites cellules rondes, d'inégale épaisseur, mais assez constante. Vient ensuite, en allant de dehors en dedans, une couche épaisse de tissu conjonctif scléreux dans laquelle on ne retrouve aucun élément du foie ; c'est dans cette zone que de place en place, et sur quelques tubercules seulement, on rencontre une cellule géante exceptionnellement volumineuse. Le centre de ce tissu scléreux présente des masses irrégulièrement arrondies, se touchant, dispersées comme au hasard, et se colorant très fortement en rouge vif, par le picro-carmin. Ces masses qui sont constituées par la substance vitro-caséeuse, ont ici l'aspect de tissu enchevêtré de fibres et de grains très réfringents. Il s'agit donc là d'une tuberculose ancienne dont les éléments présentent la disposition classique : cellules embryonnaires, tissu fibreux, cellules géantes, etc. La congestion et la dilatation des capillaires sont très marquées autour de quelques tubercules qui paraissent situés au centre d'une véritable inondation sanguine.

Obs. X. — *Enfant de 18 mois. Tuberculose généralisée. Nodules embryonnaires et hémorrhagiques du foie semblables aux nodules infectieux de l'infection puerpérale et de l'éclampsie.* — L'examen du foie avec un faible grossissement permet de constater la présence d'un grand nombre de tubercules caséeux, transparents à cellules géantes, dont la topographie est difficile à préciser, car leurs contours polycycliques englobent généralement plusieurs espaces portes, comme il est facile de le reconnaître aux canaux biliaires qui persistent dans la masse caséeuse et qui paraissent être les portions les plus résistantes de l'espace de Kiernan. Il existe aussi un grand nombre de nodules plus petits, très riches en cellules et ne présentant pas de centre caséeux. Enfin, on rencontre des points de nécrobiose cellulaire isolés.

a) *Petits nodules.* — Ils sont disposés en général autour ou au voisinage d'un espace porte dont la veine est gorgée de sang. Ils paraissent

tout d'abord constitués par un amas embryonnaire, allongé quand il suit la direction de l'espace, nodulaire quand son siège est intralobulaire. Il est caractérisé essentiellement par les trois sortes d'éléments qui entrent dans le foie : les leucocytes qui sont nombreux ; les cellules hépatiques, dont le protoplasma s'aplatit au contact de la nodosité et qui se confondent avec les cellules lymphoïdes, et enfin les cellules épithéliales qui se reconnaissent plus longtemps à la forme allongée de leur noyau. Aucune portion n'est caséeuse ; mais, dans le centre de la masse, on observe ces multiplications incomplètes du noyau aboutissant à la dispersion de boules de chromatine dans le protoplasma cellulaire que nous avons rencontrées chez des animaux.

B) *Les tubercules caséeux* sont tous polycycliques. Ils forment même des traînées allongées, présentant plusieurs centres dont chacun est constitué par une cellule géante typique noyée dans une masse caséeuse amorphe. Il n'existe en effet aucun élément au voisinage des cellules géantes, si ce n'est parfois un canal biliaire en voie de caséification.

Si nous partons de ce centre caséeux, nous voyons qu'à la périphérie existent des hémorrhagies parfaitement nettes constituées par le groupement et la fusion des capillaires intertrabéculaires. Les cellules hépatiques paraissent se résorber ou disparaître à ce niveau. Tout le tissu n'est composé que de globules rouges encore reconnaissables à leurs contours et à leur coloration jaune ; mais ils se gonflent bientôt, leur coloration disparaît et ils se perdent dans la masse. Pourtant, cette zone d'envahissement et d'inondation sanguine n'est pas absolument amorphe. On y distingue d'une façon à peu près constante et avec une fréquence relative trois ordres d'éléments. Ce sont d'abord des cellules hépatiques dont le noyau volumineux et polynucléé se reconnaît encore, mais dont le corps cellulaire se fond avec la masse ambiante. Ensuite, d'autres cellules hépatiques ayant subi la transformation vésiculo-graisseuse et dont la volumineuse gouttelette adipeuse se reconnait encore bien nettement : elles sont assez nombreuses. Enfin, on distingue des noyaux allongés en bâtonnet, assez atrophiés, qui persistent assez longtemps et parsèment la masse caséeuse. En les prenant à la limite du follicule tuberculeux, on voit aisément qu'ils proviennent de l'endothélium des capillaires.

Dans le reste du foie, on observe la formation de vésicules adipeuses sur un très grand nombre de cellules comprises entre les travées. Mais cette adipose n'est pas systématisée.

On rencontre de plus des points pathologiques, constitués par les cellules hépatiques et par elles à peu près seules dans lesquels ces éléments ont subi en bloc la dégénérescence vitreuse. Ces points sont probablement consécutifs à des thromboses vasculaires situées en amont.

La rate est également parsemée de tubercules présentant les mêmes caractères généraux.

On trouve des tubercules confluents dans les deux poumons. On n'en rencontre pas sur les coupes du rein ni du testicule.

En résumé, les tubercules adultes caséeux nous montrent une participation nette des épanchements sanguins à leur formation. Les plus jeunes non caséeux présentent les caractères généraux des nodules infectieux du foie, quel que soit le microbe qui les cause. La ressemblance de cette tuberculose diffuse du jeune âge avec la tuberculose expérimentale du cobaye est frappante.

Obs, XI. — *Hépatite tuberculeuse avec nécrose dégénérative particulière du parenchyme.* — Homme adulte. Cavernes tuberculeuses des deux poumons. Foie tuméfié, gros d'apparence ; dégénérescence cellulaire étendue.

Les coupes de ce foie présentent une cirrhose diffuse qui règne autour des espaces portes, mais est très peu accentuée ; de place en place, les traînées composées d'un infiltrat de petites cellules rondes s'accentuent et deviennent très visibles ; enfin, sous la capsule, et dans quelques points du parenchyme, il existe des tubercules du type lymphoïde qui étaient d'ailleurs visibles à l'œil nu. Ils sont constitués par une distension du tissu connectif glissonnien, bourré de cellules rondes qui entourent les voies biliaires dilatées et la veine porte pleine de sang ; il s'ensuit que leur forme est anguleuse, le plus souvent triangulaire, quelquefois quadrangulaire ; ils ne sont circonscrits par aucune zone d'enkystement ; ils ne présentent pas de cellules géantes ; les vaisseaux biliaires et portes qui occupent leur centre sont conservés ; c'est donc à la forme dite lymphoïde, comme nous l'avons mentionné, qu'appartiennent ces productions ; nous avons vu qu'elles étaient anguleuses ; ce phénomène est dû à la propagation de l'inflammation aux gaines glissonniennes voisines. Cette cirrhose ou plutôt cette hépatite est limitée, mais elle s'étend assez loin pour diviser le foie en une série de masses analogues aux lobules de la cirrhose, c'est-à-dire pour indiquer et préciser une évolution adénomateuse. Le point caractéristique à noter dans ce foie et qui le rapproche des tuberculoses expérimentales, c'est l'existence de dégénéresce ces cellulaires étendues, n'ayant avec la cirrhose à évolution nodulaire déjà décrite que des rapports médiats. Voici comment est constituée la dégénérescence qui peut être sous forme d'ilots très limités ou prendre plusieurs lobules, lorsqu'on l'envisage sur un lobule addénomateux de moyenne étendue et dans lequel la veine sus-hépatique centrale est encore reconnaissable. En partant de

la veine, on constate qu'elle est légèrement épaissie et que les noyaux de ces cellules se colorent encore ; il en est de même de quelque noyaux des cellules hépatiques les plus proches ; au delà on rencontre une masse étendue dans laquelle les réactifs colorants ne décèlent que quelques noyaux ; elle est ainsi constituée : on trouve au centre des travées hépatiques, très limités, flexueuses, composées de cellules nettement tuméfiées,à protoplasma granuleux, mais sans opacité ; ces éléments gardent une faible teinte jaune qui leur est naturelle, car elles persistent lorsque l'on évite l'emploi de colorants jaunes sur les coupes. Les noyaux ont disparu, et les intervalles qui séparent les travées et qui sont occupés à l'état normal par les capillaires se présentent sous la forme de fentes nettes contenant encore çà et là une cellule endothéliale colorable.

En se rapprochant de la périphérie de cette zone mortifiée, on voit que l'aspect des travées est plus net et que les noyaux persistent dans un grand nombre de cellules, mais ils sont petits et sphériques, d'aspect homogène, sans nucléoles. Les granulations des cellules sont volumineuses et franchement jaunâtres. Les cellules endothéliales sont relativement conservées et circonscrivent les travées d'une façon apparente ; enfin les capillaires sont remplis de globules rouges, qui ont perdu la faculté de fixer l'éosine et qui apparaissent par conséquent comme de petits disques clairs. Ces globules disparaissent à mesure qu'on s'avance vers le centre de la néoplosie sans qu'on puisse se rendre compte du mécanisme ultime de cette disposition. Pourtant, il est vraisemblable qu'ils sont déjà altérés puisque l'éosine ne les colore plus, et que le dernier reste de l'activité des cellules hépatiques consiste à emmaganiser leurs débris ; cette hypothèse expliquerait la présence des granulations jaunes persistant dans les cellules qui n'ont pas la teinte foncée ni les contours anguleux des pigments biliaires intracellulaires. Quelles que soient les différences qui existent entre les deux zones de cette dégénérescence, elle n'en est pas moins une, et toujours limitee sur les pièces colorées par un contour absolument net qui la sépare du reste du parenchyme ; celui-ci est aussi très altéré, mais il est abondamment pourvu de noyaux qui fixent le carmin et l'hématoxyline ; il n'y a pas de zone d'enkystement définie, ni de remparts de cellules migratrices autour de cellules dégénérées ; mais sur un lobule de moyenne étendue, comme celui que nous avons pris pour type de notre description, on peut distinguer aussi deux zones dans le parenchyme qui entoure le foyer.

1° La première et la plus étendue est la plus facile à définir ; elle est composée des éléments normaux du foie, modifiés sous l'influence

d'une poussée congestive intense qui va en beaucoup de points jusqu'à former de véritables nappes hémorrhagiques, comme celles de l'éclampsie. Les capillaires sont donc lons extrêmement dilatés, flexueux, bourrés de globules rouges qui ont conservé leur teinte et qui peuvent fixer l'éosine ; la partie désintégrée est presque enkystée par une même bande hémorrhagique ; les travées du foie sont comprimées et aplaties. Comme la distension paraît s'être fait plus rapidement que dans le foie muscade, leurs anastomoses transverses sont rompues et elles ne paraissent formées que de filaments verticaux parallèles aux vaisseaux ; les cellules y sont minces, allongées en bâtonnets, disposées bout à bout ; pourtant le protoplosma a conservé ses caractères ; il est opaque et rempli de granulations fines, jaunâtres ; les noyaux y sont très nombreux, plusieurs par cellules, la plupart sont très volumineux, leur membrane d'enveloppe est à contour foncé, leur contenu granuleux et parsemé de nucléoles. Il est très curieux et très digne d'attention de voir ces travées hépatiques rigides, extrêmement réduites, mais pourtant bien vivantes, se continuer avec les travées extrêmement larges et flexueuses du tissu dégénéré.

2º En dehors de cette zone qu'on pourrait appeler hémorrhagique, nous rencontrons les portions de trabécules hépatiques, qui viennent au contact des espaces portes enflammés ; ici encore se trouvent des modifications notables, ce sont, pour les travées, la dégénérescence graisseuse d'un grand nombre de cellules ; il en résulte qu'à un faible grossissement, le foie présente une adipose, systématisée autour du réseau porte enflammé, ce sont du côté des vaisseaux, l'inflammation caractérisée par un grand nombre de leucocytes et le nombre relativement accru des cellules endothéliales. Il existe des foyers de dégénérescence bien plus étendus, comprenant 4 ou 5 lobules adénomateux juxtaposés ; dans ces cas, les veines sus-hépatiques ne sont plus distinctes, les cellules centrales de lobule sont cassotées, rétractées, et séparées par des fentes qui correspondent aux anciens capillaires, mais dans lesquels on ne retrouve plus de vestige de ceux-ci. Les espaces portes scléreux persistent assez longtemps. En outre ces lobules sont découpés par des traînées enflammées et remarquables au pointillé rouge des noyaux. Les cellules qui avoisinent ces espaces sont toujours les dernières à perdre les réactions du noyau et du protoplasma envers les réactifs colorants ; enfin, il existe un certain nombre de foyers beaucoup plus petits, n'occupant qu'un segment du lobule et dans ceux-là l'ordonnance des travées et leur délimitation par le réseau capillaire plus ou moins bien conservé se voit jusqu'au centre de l'îlot.

En résumé, nous observons ici des lésions de deux ordres : les unes

sont interstitielles et sont constituées par une cirrhose porte avec tendance à la formation de nodules, qui constituent le type de tuberbules dits lymphoïdes par l'école du Collège de France. Au voisinage de cette cirrhose existe un certain degré de stéatose du parenchyme qui forme comme une gaine aux lésions inflammatoires. Les lésions purement dégénératives sont beaucoup plus importantes. Elles occupent toujours les points les plus éloignés du système porte et se trouvent par conséquent sans connexions apparentes avec la cirrhose tuberculeuse. Elles ressemblent beaucoup à la nécrose de coagulation que l'on rencontre dans le tubercule expérimental du cobaye et aussi dans le foie infectieux de l'homme, mais elle en diffère par plusieurs caractères, elle est entourée par une congestion sanguine allant jusqu'à l'hémorrhagie. Quoique les cellules perdent leur noyau, le contour des travées ne s'efface à peu près jamais et le protoplosma reste toujours un peu granuleux et opaque, au lieud'acquérir la réfringence et l'aspect hyalin de la nécrose de coagulation. Il faut ajouter que ces lésions sont extrêmement étendues et ne forment pas à l'œil nu de blocs isolés à l'aspect caséeux. Elles ne sont pas d'ailleurs spéciales au foie tuberculeux; on rencontre assez souvent, en effet, quoiqu'avec une moindre intensité des lésions semblables dans le foie et dans le rein. Pour ce dernier organe, M. Coffin, en particulier, leur a consacré une longue description dans sa thèse sur le Rein des tuberculeux. (Paris. 1890.)

Obs. XII. — *Femme*, 19 *ans. Phtisie galopante*; *cirrhose hypertrophique graisseuse. Dégénérescence nécrotique du parenchyme hépatique.* — Dans les coupes de ce foie, les lésions montrent une cirrhose embryonnaire étendue très caractérisée, avec follicules tuberculeux autour des espaces portes; de place en place, on voit, sur les pièces colorées au carmin d'alun, et montées au baume de Canada des taches arrondies, étendues, qui se réservent en clair et ne se colorent qu'à peine; elles sont volumineuses et situées en général en marge des lobules dont elles peuvent occuper la moitié ou le tiers. Elles sont en contact avec des portions de tissu hépatique stéatosées; il existe même des limites peu étendues où les deux lésions se confondent; mais la cellule adipeuse reste vivante, et son noyau se colore; il existe donc une différence radicale entre ces deux états. Les cellules composant le foyer sont irrégulières, cassotées, très légèrement granuleuses comme si elles contenaient encore une poussière biliaire d'un jaune bistre; elles sont un peu diminuées de volume par places, cette atrophie peut aller très loin; enfin, elles contiennent de petites gouttes de graisse infiltrant la cellule, mais ne se collectent pas; le noyau peut se voir encore sur

quelques-unes et surtout dans les blocs les plus étendus; sur la plupart, on ne voit plus, à la place, qu'un cercle clair. Les capillaires intertrabéculaires sont très dilatés et bourrés de globules sanguins; par places, leur dilatation va jusqu'à former des ampoules comparables à celles du foie éclamptique; mais les globules rouges sont extrêmement pâles et au centre des foyers, on ne les distingue plus, même en essayant de les colorer par l'éosine. Dans ces capillaires ainsi dilatés, on ne voit pas de globules blancs accumulés, et les cellules endothéliales de la paroi, quoique persistant plus longtemps que les cellules du foie, s'atrophient aussi assez rapidement. En quelques points, l'ordination des travées hépatiques est encore reconnaissable, surtout dans les portions des foyers qui avoisinent l'espace porte.

En résumé, les taches de nécrose du parenchyme sont ici très nettes et très évidentes, nodulaires, et voici leur disposition générale : la cirrhose, ou plutôt l'hépatite interstitielle tuberculeuse englobant les espaces portes, et s'entourant elle-même d'une atmosphère graisseuse; il s'ensuit que les îlots de nécrose sont refoulés vers le centre du lobule et vers la veine sus-hépatique; néanmoins, comme ils sont isolés, peu nombreux, et non fusionnés, ils ne peuvent simuler l'atrophie rouge, beaucoup d'entre eux ne prenant d'ailleurs qu'un segment de nodule, et ne formant pas d'anneau autour de sa veine centrale. On voit, en examinant attentivement ce foie, de petites taches discrètes, irrégulières dans lesquelles les travées hépatiques sont en nécrose et qui représentent le commencement de nodules arrondis; ces cellules contiennent de la graisse, mais infiltrées par goutelettes petites et ne pouvant se rejoindre au milieu du protaplasma coagulé; elles sont donc bien distinctes des cellules voisine ou la graisse est collectée.

On voit par ces deux dernières observations que la nécrose forme des îlots bien systématisés. Sur d'autres pièces, on peut suivre l'évolution ultérieure de ces foyers, les voir s'étendre, se rejoindre, et former ainsi une espèce de foie muscade nécrotique. M. Sabourin, en 1884, a décrit cet aspect sous le nom d'atrophie rouge avec évolution nodulaire graisseuse. Mais on peut rencontrer chez les tuberculeux des foies muscade vrais avec atrophie par compression des trabécules du foie, bien différents de leur nécrose. Il est donc possible d'admettre deux formes distinctes.

Cet état n'est pas d'ailleurs spécial au foie tuberculeux, on peut s'attendre à le rencontrer dans toutes les infections, et des cas ont été déjà publiés en Allemagne de nécrose nodulaire du foie. Mais ils n'étaient pas rattachés à une maladie définie; ils ne sortaient pas du domaine de l'anatomie pathologique.

Peut-on diagnostiquer cet état sur le vivant, comme on diagnostique

déjà deux formes de tuberculose hépatique ; la cirrhose tuberculeuse de l'enfant, et la cirrhose graisseuse tuberculeuse de l'adulte ? Nous avons tenté cette recherche, et elle ne nous a pas donné de résultats bien nets. On peut s'attendre à rencontrer la nécrose dans la phtisie galopante, lorsque le foie est gros et douloureux, dans la cirrhose graisseuse tuberculeuse au début. Toujours le foie est volumineux, assez ferme, à bords mousses et arrondis à la coupe ; il présente des teintes lavées, les parties jaunes dans le foie muscade viennent en gris plus ou moins clair, les rouges en mauve ou en lilas très pâle. L'étude de l'insuffisance hépatique n'est pas encore assez avancée pour qu'on puisse aller plus loin pour le moment (1).

(1) PILLIET. *Société anatomique*, nov. 1891.

Tuberculose des voies biliaires.

Nous étudierons à part quelques cas de tuberculose des voies biliaires, car nous y trouvons des cavernules dont la description pourra être comparée avec celle des cavernes pulmonaires. Les lésions du foie en dehors des tubercules ulcérés sont d'ailleurs, dans ces cas, tout à fait comparables à celles que nous avons vues déjà.

La tuberculose des voies biliaires forme un type que l'on peut étudier à part, car c'est une tuberculose ouverte, accessible aux produits étrangers. Un nodule volumineux du foie se caséifie sur place, en général, sans que le centre se ramollisse, lorsqu'il est développé aux dépens des vaisseaux sanguins. Il en est de même pour les tubercules massifs du cerveau, pour ceux des glandes closes comme la rate et comme les capsules surrénales, où les produits caséeux peuvent être énormes sans qu'il se creuse d'excavation. Mais lorsque le foyer tuberculeux communique avec une voie d'excrétion, le centre se ramollit, est expulsé, et la cavernule est bientôt formée avec sa membrane sécrétante où l'on rencontre des bacilles variés. Il s'ensuit que la caverne n'est nullement un résultat naturel de l'évolution des tubercules massifs ; elle existe seulement quand la disposition anatomique du tissu permet l'arrivée des germes extérieurs dans les parties nécrosées. Le foie qui est à la fois une glande vasculaire sanguine et une glande biliaire présente les deux formes de tubercules, quelquefois juxtaposés, mais toujours distincts et facilement reconnaissables.

L'historique de ces lésions se trouve fait pour la période anatomique dans la thèse de Tublet (1) et dans le travail de M. Sabourin. Il commence à Barrier, à Rilliet et Barthez. Nous ne saurions mieux faire que rapporter les termes mêmes de ces auteurs qui ont inauguré la question.

Le premier, Barrier décrit nettement les cavernes biliaires : « Par une dissection « attentive, on découvre presque toujours une communication entre ces cavités « et un conduit hépatique plus ou moins volumineux, par lequel la cavité se « vide des liquides qu'elle renferme pour se remplir plus tard d'une certaine « quantité de bile qui reflue par le conduit dans lequel elle s'est ouverte ». (Maladies des enfants, II, p. 218.)

Pour Rilliet et Barthez, « c'est un tubercule qui s'est déposé autour de lui « (canalicule biliaire) et qui a fini par l'envahir, comme cela a lieu dans le poumon « pour les conduits bronchiques, avec cette différence que ces derniers « sont dilatés et que le premier est rétréci par la matière tuberculeuse ». (Maladies des enfants, t. III, p. 847.) Ces auteurs ont rencontré la tuberculose du foie 71 fois sur 312 enfants.

Cruveilhier sépare complètement les kystes biliaires des tubercules du foie qui étaient confondus par les auteurs précédents, et qu'on retrouve dans la thèse de

(1) Louis Tublet. *Tuberculose des voies biliaires*. Th. Paris, 1872, n° 251.

Tublet; il ne faut pas confondre les tubercules avec ces « kystes biliaires qui « sont bien évidemment formés par des dilatations circonscrites des dernières « divisions des conduits biliaires (Cruveilhier. Anat. path., IV, p. 840.)

Pour Rilliet et Barthez, les tubercules biliaires du foie, se présentant sous deux formes, granulations teintes en jaune par la bile, et kystes biliaires du foie, sont beaucoup plus rares que les autres formes de tubercules, 18 fois sur 312. St ffen dans un traité allemand de pédiatrie (1870) signale la tuberculose du foie et des voies biliaires 9 fois sur 52 cas de phtisie chronique, mais il ne fait pas la différence entre les deux formes de tuberculose. Bednar, Steiner et Neurentler, Willigk, Moureton dans sa thèse sur la tuberculose des vieillards, rapportent aussi des statistiques qu'on ne peut utiliser pour la même raison et que le lecteur pourra trouver dans la thèse de Tublet.

Quoi qu'il en soit, la forme kystique, ulcérée, du tubercule biliaire paraît de beaucoup la plus fréquente ; c'est elle qui a surtout été décrite par Rokitansky. Elle se présente après lui sous l'aspect de cavités du volume d'un poids à un haricot, anfractueuses et remplies d'une boue verdâtre avec incrustation biliaire sur les parois qui sont épaisses et fibreuses à leur périphérie. Il attribue ces cavités à la fonte de tubercules miliaires. Les auteurs qui ont étudié la pathogénie de ces productions ont été naturellement amenés à se partager en deux groupes. Les uns admettaient le dépôt de la matière tuberculeuse autour des conduits hépatiques, et la perforation secondaire de ceux-ci : ils sont manifestement hantés par l'idée de comparer l'infiltration périhépatique à l'infiltration tuberculeuse péribronchique. C'est dans cette catégorie qu'il faut ranger Klebs, Rilliet et Barthez, et Barrier, comme nous venons de le voir. Pour les autres, il y a tuberculisation de la muqueuse biliaire elle-même. Tublet adopte les deux opinions. M. Sabourin (1), dont l'autorité est considérable dans l'anatomie pathologique du foie, s'exprime ainsi :

Il s'agit de savoir si la lésion tuberculeuse marche de dedans en dehors ou de dehors en dedans.

Dans la première hypothèse, l'agent irritatif, infectieux, si l'on veut, quel qu'il soit, ou bien est éliminé par la sécrétion de la bile et irrite le canal par l'intermédiaire de son épithélium ; ou bien, ce qui nous semble plus difficile à admettre, cet agent, assimilé à certains parasites du tube digestif et des voies biliaires, remonte dans ces canaux pour s'y fixer de la même façon.

Cette première hypothèse nous paraît en contradiction formelle avec les résultats de l'examen microscopique qui nous montre que toujours l'épithélium est la partie des voies biliaires qui persiste le plus longtemps intacte au milieu des tubercules.

En revanche, l'observation nous montre que les premières granulations, les premiers follicules, les premières infiltrations d'éléments embryonnaires attaquent les parois canaliculaires ou les parois de leurs glandes muqueuses par leurs couches profondes. Cette notion semble donc indiquer que l'agent irritant atteint de dehors en dedans les canaux biliaires, c'est-à-dire que cet agent leur est apporté par le courant sanguin.

C'est à cette seconde hypothèse que nous nous rallions jusqu'à plus ample informé.

(1) SABOURIN. Tuberculose des voies biliaires intra-hépatiques. *Arch. de physiologie*, 1883.

On voit qu'il se rallie à la première opinion, celle des auteurs français, qui a pour elle cet avantage de comparer et d'unir les lésions de deux parenchymes semblables et de les expliquer l'un par l'autre. Dans le cours de son travail, il décrit longuement l'englobement de la paroi des canalicules biliaires par les masses caséeuses ; et il rappelle les conceptions d'Arnold (1), dont nous allons dire un mot. Cet auteur fait jouer dans la tuberculose ordinaire miliaire du foie, un rôle prépondérant à la multiplication et au pelotonnement des canalicules biliaires interlobulaires. Or ces canalicules n'existant pas à l'état normal, doivent être néoformés, c'est-à-dire être le résultat de la transformation des travées hépatiques au contact de la sclérose, qui s'observe avec une netteté schématique dans les cas de tuberculose biliaire, comme on le verra dans nos observations. Arnold a bien vu d'ailleurs le rôle de ces canalicules dans la production des cellules géantes. Mais revenons à l'histogenèse du tubercule biliaire.

Tout en reconnaissant que le problème est des plus difficiles à résoudre, nous remarquons que la tuberculose des voies biliaires est le plus souvent généralisée. Elle se présente souvent sous la forme d'une suppuration de tout l'arbre biliaire, qui est creusé de cavernules échelonnées en grains de chapelet, comme dans les cas de Gaucher, 1875, Toupet, Faure Milles 1890, présentés à la Société anatomique dans ces dernières années. Il est impossible de ne pas se rendre à l'évidence et de nier dans ces cas la fixation de la tuberculose sur les voies biliaires en particulier, et par conséquent le début par la muqueuse. Les recherches communiquées au congrès de la tuberculose (1891) par MM. Hanot Létienne et Gilbert, sur la présence du bacille de Koch et d'autres micro-organismes pouvant lui frayer la voie dans la bile de la vésicule des tuberculeux, pourraient être invoquées à l'appui de cette idée. S'il est possible qu'un tubercule massif développé dans un espace porte se mette en communication avec le canal biliaire sans l'oblitérer, le fait doit être rare. Aussi classerions-nous volontiers ainsi la tuberculose des voies biliaires intrahépatiques, réservant la tuberculose de la vésicule, qui nous paraît très rare, quoique M. Lancereaux en ait rapporté une fort belle observation, et que nous n'avons pas observée directement.

Il existe : a) une forme très discrète, le foie contient de place en place un tubercule jaune, quelquefois plein, le plus souvent kystique. Elle se rencontre dans les foies d'adultes ou de vieillards, quand on hache méthodiquement l'organe à l'autopsie.

b) Une forme disséminée, dont les tubercules sont assez abondants. C'est celle que l'on rencontre souvent chez l'enfant.

c) Une forme confluente où tout l'arbre biliaire est plus ou moins envahi : le processus tuberculeux rappelle alors celui d'une angiocholite suppurée ; il n'est probablement pas pur, et l'examen bactériologique y montrerait des microbes associés au bacille de Koch.

d) Une forme caverneuse, rare, dans laquelle il existe une lésion parfaitement limitée. Nous décrirons une semblable caverne. Il peut en résulter une autre lésion, c'est l'abcès périhépatique tuberculeux, décrit par M. Lannelongue au congrès pour la tuberculose de 1888.

On verra que, dans toute les observations suivantes la cirrhose avec formation abondante de néo-canaux biliaires est le trait caractéristique, la grosse lésion. Elle prime par son importance celle des masses caséeuses, et nous

(1) Arnold. *Arch. de Virchow*, t. LXXXII.

permet de rattacher à la cirrhose expérimentale du cobaye les processus observés d'autrepart : l'analogie qui existe entre ces néo-canaux et les alvéoles pulmonaires dont l'épithélium est en transformation cubique, au contact des tubercules pneumoniques est si frappante que nous l'avons mentionnée avec détails.

Obs. I. — *Enfant de six mois ; crèche de Laënnec ; mort de tuberculose généralisée ; tuberculose biliaire du foie.* — Les poumons présentent une broncho-pneumonie tuberculeuse très avancée ; les ganglions bronchiques sont tuméfiés et caséeux ; le foie et la rate présentent des masses caséeuses disséminées ; les plus grosses ont une coloration verte et sont creusées d'une cavité centrale.

Si l'on examine la coupe d'un de ces volumineux tubercules, on constate qu'elle est d'un contour irrégulier, et qu'elle apparaît formée d'un certain nombre des nodules signalés les uns par des cellules géantes énormes, les autres par une accumulation sphérique de petites cellules serrées à noyaux petits, ne présentant pas de dégénérescence caséeuse à leur centre ; il s'agit donc de tubercules massifs dont il nous faut étudier la constitution. Si nous prenons l'un des plus volumineux (tête d'épingle noire) nous le voyons constitué, de dehors en dedans par les couches suivantes : d'abord le tissu hépatique avec lequel il est solidaire et dont les lobules sont, sur une très large zone, dissociés par une congestion des capillaires qui étouffe les trabécules et aboutit presque à l'infiltration sanguine. Un certain nombre des infiltrations trabéculaires subissent la dégénérescence graisseuse ; les autres sont simplement atrophiées ; il n'y a rien de systématisé dans ce processus qui s'étend très loin en dehors du tubercule. L'infiltration songuine paraît en rapport direct avec le foyer caséeux et d'autant plus marqué qu'on se rapproche de ce foyer. La zone de sclérose limitant les gros tubercules est épaisse ; formée de zones lamellaires de tissu conjonctif ; on constate entre elle et le tissu du foie, une mince ligne colorée en rouge par le picro-carmin ou le carmin d'alun, qui est constituée par des néo-canaux biliaires. Il est très facile de constater avec un grossissement suffisant que ces néo-canaux proviennent directement des trabécules du foie ; leur direction générale est d'abord oblique par rapport à l'enveloppe conjonctive du tubercule, puis ils deviennent parallèles et forment alors des réseaux constitués par des boyaux cylindriques et anastomosés de cellules petites, à noyaux volumineux, mais sans protoplasma différencié.

Sur quelques points, ces travées communiquent avec les espaces portes du voisinage ; le plus souvent, elles proviennent directement des trabécules hépatiques. On retrouve, dans la zone scléreuse, des traînées

de petites cellules rondes, en voie de dégénérescence granulo-graisseuse, qui sont évidemment des néo-canaux biliaires, car il existe toutes les formes de transition entre les deux stades. Vient ensuite la masse caséeuse creusée dans sa partie centrale ; elle est uniformément homogène et parsemée de cristaux d'acides gras ; on y rencontre par places, des traînées anastomosées, constituées par des cellules en dégénérescence, atrophiées, et dont les noyaux réduits se colorent encore, mais ceci n'existe que dans les couches périphériques. Sur certains tubercules volumineux et correspondant à de grands espaces portes du foie, on reconnaît les contours d'une artère épaissie et oblitérée dont les fibres élastiques se distinguent encore dans la masse caséeuse. Sa cavité centrale a des parois fortement teintées de bile, épaissies et mamelonnées, tapissées de cellules plates dont les noyaux sont encore reconnaissables, et qui sont limitées par une couche épaisse de mucus ; en sorte qu'au centre de la néoplasie, il existe, chose très remarquable, des éléments fonctionnant encore.

Si l'on prend des tubercules plus jeunes mais déjà caséeux, on les voit constitués de la façon suivante : un grand espace porte présente un épaississement considérable de son tissu conjonctif, dans lequel les cellules étoilées se présentent en très grand nombre. Cet espace contient en général des amas de petites cellules rondes tassées, amas qui représentent les vaisseaux sanguins dont le centre est en dégénérescence hyaline ou vitreuse. Quand ces nodules primitifs sont très volumineux il existe autour d'eux une zone d'infiltration graisseuse assez étendue. Le canal biliaire est rempli de cellules rondes desquamées ; son épithélium est proliféré ; les cellules sont disposées sur deux rangs et ont perdu leur portion sécrétante.

Tout autour du tubercule, existe la couche fibreuse qui provient, comme nous l'avons dit, de la prolifération de la capsule de Glisson, mais l'on voit entre elle et le tissu hépatique une zone de transition constante admirablement nette, formée par les néo-canaux biliaires qui résultent de la transformation des trabécules hépatiques. Ils se disposent autour des plus petits tubercules, de façon à donner, par leurs zones concentriques, l'image de l'adénome de Kelsch et Kiener, mais avec un centre vitro-caséeux. Cette disposition est constante sur tous les tubercules. Les espaces portes qui ne présentent pas de nodules leucocytiques offrent pourtant une notable prolifération de leur tissu conjonctif, et contiennent de nombreux néo-canaux biliaires ; on peut aussi rencontrer des figures comme celle-ci : une artériole encore intacte, une veine remplie d'un magma granulo-graisseux, caséeux, si l'on veut, le tout circonscrit par des boyaux flexueux, contournés

et très abondants de canaux biliaires dont l'épithélium ne présente pas de partie muqueuse sécrétante. Ces formes sont donc des tubercules jeunes qu'on peut interpréter ainsi : Thrombose tuberculeuse de la veine ; adénome biliaire enkysté consécutif. Quand la masse caséeuse centrale s'accroît, le tubercule s'entoure d'une zone fibreuse de réaction à la périphérie de laquelle on retrouve les néo-canaux biliaires sur les tubercules jeunes, ils sont situés à la périphérie des masses en voie de caséification, et paraissent jouer un rôle important dans la formation des cellules géantes ; celles-ci en effet, manquent sur les tout petits nodules dont le centre n'est que peu ou pas caséeux ; elles sont très rares sur les nodules biliaires volumineux qui sont formés soit par les grands espaces portes, soit par la coalescence de plusieurs petits espaces portes, mais elles sont abondantes sur les tubercules d'un volume moyen ; elles sont très belles, leurs noyaux sont groupés en couronne équatoriale et par suite de la coagulation de leur protoplasma, elles paraissent occuper des cavités réservées, ce qui ferait penser tout d'abord qu'elles se sont développées dans des cavites lymphatiques ; mais les lymphatiques du foie n'ont pas ce siège, et on ne rencontre pas de figures intermédiaires entre les vaisseaux blancs et les cellules géantes ; on trouve au contraire, en grand abondance, à la périphérie des tubercules mûrs, et au voisinage immédiat des cellules géantes des néo-canaux biliaires très élargis et dilatés par la prolifération de leurs cellules. On peut donc supposer que ces éléments, les cellules géantes sont formées aux dépens de l'évolution adénomateuse des canaux biliaires.

Notons pour terminer qu'il existe sous la capsule, et de place en place dans le parenchyme, des follicules assez nombreux, développés aux dépens d'un espace porte et présentant une forme scléro-inflammatoire assez particulière. Les uns, très volumineux, sont entièrement composés d'éléments conjonctifs d'aspect myxomateux, c'est-à-dire que les vaisseaux ont disparu, le tissu conjonctif a perdu sa disposition en faisceau, en fibrilles ; ses cellules fixes sont très nombreuses, étoilées et anastamosées ; dans ces masses se voient :

1° Des centres de leucocytes ou de cellules fixes, en dégénérescence caséeuse paraissant correspondre aux vaisseaux sanguins.

2° Des canaux biliaires partant de la paroi, et s'enfonçant plus ou moins profondément dans cette masse ; ils restent intacts alors que tous les autres éléments du foie restent méconnaissables.

3° Des cellules géantes de toute beauté qui sont en connexion immédiate avec les bourgeonnements biliaires que nous venons de mentionner. Sur certains tubercules, on peut bien suivre la série des modifica-

tions qui amènent le canal biliaire préexistant ou néoformé à constituer une cellule géante ; le bourgeon biliaire se dilate, se remplit de cellules desquamées. On les voit subir en partie la dégénérescence caséeuse ; sur certains points encore en connexion avec le reste des néo-canaux biliaires d'autres, déjà isolés dans la masse caséeuse des tubercules, s'atrophient sur place où se transforment en cellules géantes suivant qu'elles sont plus ou moins isolées de la paroi nourricière.

Il existe une infiltration embryonnaire considérable le long des espaces portes, même de ceux qui ne présentent aucune altération tuberculeuse ; ce fait est surtout visible sous la capsule de Glisson. Il nous faut surtout noter la congestion extrême des capillaires du foie, surtout au voisinage des tubercules. Les poumons, les ganglions bronchiques la rate présentent, sur les coupes, des tubercules à tous les degrés avec un nombre véritablement extrême de cellules géantes, surtout au niveau des ganglions.

En résumé, dans cette tuberculose hépatique qui avait, à l'œil nu, la forme biliaire, nous ne rencontrons pas de preuves directes de la formation tuberculeuse sur la surface muqueuse même, comme cela se voit sur les vésicules séminales par exemple ; mais pourtant, la tuberculose a ses caractères histologiques bien tranchés ; au lieu de former des nodules situés au voisinage de l'espace porte, mais plus ou moins indépendants de lui, elle en crée qui occupent le tissu conjonctif épaissi et modifié de l'espace de Kiernan.

Ils sont là très petits et multiples, et ce tubercule, naturellement enveloppé d'une zone conjonctive fibreuse, détermine la production de noyaux épithéliaux aux dépens du canal biliaire de l'espace de Kiernan quand il est encore petit, aux dépens des travées hépatiques voisines, quand il se développe. Il en résulte une zone d'adénomes biliaires péri-tuberculeux qui est constante sur les différentes coupes de ce foie et qui n'est pas un des caractères les moins remarquables de son évolution à une époque où les rapports de l'inflammation avec la prolifération épithéliale sont minutieusement recherchés.

Ce foie est celui d'un enfant. C'est également, on le sait, dans la cirrhose tuberculeuse de l'enfance que Laure et Honnorat ont signalé la fréquence de néo-canaux biliaires.

Obs. II. — *Homme, 50 ans ; phtisie fibreuse ; cavernes des deux sommets ; tuberculose intestinale ; cavernules biliaires du foie.* Hôpital Laënnec, service de M. le professeur Cornil ; juillet 1890. — Le foie est le siège d'une infiltration biliaire étendue et présente une cirrhose très accentuée qui occupe le système porte ; les jetées de la cirrhose sont plon-

gées dans une atmosphère adipeuse résultant de la transformation du parenchyme; il existe 8 à 10 cavernules biliaires pouvant contenir une tête d'épingle noire, à surface interne déchiquetée, colorée en vert par la bile, à parois fibroïdes, blanches et épaisses. Sur différentes coupes pratiquées au niveau de ces cavernes, on voit que la paroi est formée de deux couches : l'une externe, à tissu conjonctif abondant, serré, contenant beaucoup de fibres élastiques; l'autre interne, magma granuleux, dans laquelle on retrouve encore des éléments du foie et des corps sphériques réfringents, sans noyaux, analogues à ceux qui parsèment les gommes syphilitiques; le tout est imprégné par la bile. Cette membrane contient à sa périphérie un grand nombre de néo-canaux biliaires en voie d'atrophie; elle reçoit de tous côtés des jetées fibreuses qui la relient à la cirrhose, d'ailleurs plus intense à son niveau. Toutes les cavernes biliaires examinées présentent d'ailleurs ce même caractère. Les jetées conjonctives de la cirrhose, noyées dans la graisse, comme nous l'avons dit, portent de place en place des expansions latérales. Les unes sont des tubercules en voie de transformation fibreuse; mais, sur la plupart, cette transformation est entièrement accomplie. Ces tubercules ne sont pas tous latéraux; quelques-uns occupent le milieu des travées et sont disposés, comme tous, d'ailleurs, autour d'un espace porte plus ou moins reconnaissable: d'autres se voient isolés dans les marbrures graisseuses que nous avons signalées, mais répondent toujours à des espaces portes autour desquelles le parenchyme s'est atrophié. Ils sont tous constitués de la même façon.

En somme, on reconnait ici la disposition typique des tubercules du foie, qui ne répond nullement aux tubercules miliaires des différents auteurs, mais plutôt aux tubercules pneumoniques tels que les définit M. le professeur Grancher dans ses différents mémoires. En effet, si nous poursuivons l'analogie entre le foie et le poumon telle qu'elle a été établie par Sabourin, nous verrons que le canal biliaire répond à la bronche, l'artère hépatique à l'artère satellite, et la veine porte à l'artère pulmonaire. Or, de même que dans le tubercule pneumonique, les portions centrales sont composées des vaisseaux sanguins et des voies d'excrétion entourés d'une masse caséeuse qui les englobe et les uniformise peu à peu, de même notre tubercule du foie a pour centre l'espace de Kiernan, dans lequel le canal biliaire persiste plus longtemps qu'aucun autre organe.

Les nodules observés dans le cas que nous étudions ne sont pas composés de cellules embryonnaires en amas, ce ne sont pas des tubercules lymphoïdes; ils sont formés d'un tissu scléreux et sur certains points existent seuls sans cirrhose; le follicule tuberculeux est alors composé d'une masse quadrangulaire irrégulière, parfois allongée suivant l'inci-

dence des coupes et composée de tissu conjonctif à larges faisceaux, ne contenant que quelques cellules fixes étoilées, très peu abondantes; sur certains points, ce tissu est mêlé de bandes étendues de fibrine en voie d'organisation. Ceci se voit surtout sur les follicules les plus jeunes, et la fibrine provient manifestement des hémorrhagies capillaires qui circonscrivent le néoplasme. Le centre de quelques-uns des tubercules est occupé par le canal biliaire encore reconnaissable; en d'autres, on ne voit plus au milieu des nodules qu'un amas de cellules rondes ayant perdu tout caractère spécifique; enfin, comme nous l'evons déjà dit, quelques-uns sont entièrement fibreux. Il existe des tubercules polycycliques, composés de plusieurs masses caséeuses juxtaposées, mais ils ont les mêmes caractères généraux que les autres, absence de cellules géantes, de cellules épithélioïdes; zone d'enkystement, fibreuse et non pas embryonnaires. Ces tubercules à caractères fibreux, évoluent dans un parenchyme qui offre les principaux traits de la cirrhose tuberculeuse; chaque tubercule occupant une espace porte est le point de départ de jetées fibreuses, assez peu étendues, il est vrai, mais plongeant dans le tissu adipeux qui se développe à leur contact et dont le réseau dessine, de la façon la plus nette possible, une cirrhose circonscrivant des lobules remaniés et adénomateux. Ces lobules ovoïdes ou elliptiques ou en bissac, avec des étranglements ou des renflements contiennent les cellules du parenchyme hépatique réservées, mais non intactes; en effet, on peut du premier coup d'œil, distinguer les lobules en deux couches; l'une interne, comprenant les territoires de plusieurs veines sus-hépatiques isolés et circonscrits par la cirrhose graisseuse périporte, présente des capillaires extrêmement dilatés et des trabécules atrophiées par compression, les cellules hépatiques se colorent très difficilement dans ces travées, ce qui les distingue du foie muscade proprement dit, et les rapproche des cellules en dégénérescence que nous avons déjà signalées; pourtant cet aspect n'est pas constant.

Dans la couche externe, les capillaires sont également dilatés, mais ils sont remplis de globules qui ont conservé leur affinité pour les réactifs colorants, et les cellules à leur contact sont fortement chargées de pigments sanguins et biliaires qu'ils sont chargés d'élaborer.

En résumé, nous avons affaire dans ce cas, à une affection chronique sur laquelle on peut constater l'existence de tubercules fibreux ou de granulations, tubercules qui sont l'aboutissant des nodules à centre caséeux, occupant les espaces portes. Il existe en même temps une cirrhose très prononcée qui remanie les lobules hépatiques. Elle est constituée par deux lésions associées jetées fibreuses et dégénérescence graisseuse étendue autour de ces jetées. Ces bandes de sclérose sont éten-

dues d'un espace porte à l'autre ; leurs réseaux présentent donc de place en place un renflement correspondant à l'espace englobé, et suivant l'âge de la lésion, ce renflement est un nodule embryonnaire, englobant les cellules du foie non encore stéatosées, ou bien un nodule fibro-caséeux, ou enfin un nodule fibreux de guérison.

Les cavernes sont remarquables par l'épaisseur de leur paroi conjonctive, et la formation de néo-canaux biliaires qui représentent dans cette lésion les alvéoles avec transformation cubique de l'épithélium que l'on rencontre à la périphérie des tubercules pneumoniques. Ce cas de tuberculose biliaire avec cirrhose et évolution fibreuse, est donc de tous points comparable à la phtisie fibreuse du poumon. On y retrouve les mêmes lésions dans le même ordre, et il est logique d'admettre que la sclérose et l'évolution graisseuse sont étroitement liées à la présence des nodules caséeux ou, si l'on préfère, qu'elles représentent une forme diffuse de l'inflammation tuberculeuse.

Obs. III. — *Tuberculose biliaire et cirrhose tuberculeuse. Femme, 45 ans ; cavernes des deux sommets, phthisie fibreuse des poumons, ulcérations intestinales.* — Dans le foie, les cavernules tuberculeuses sont assez nombreuses et peuvent atteindre les dimensions d'une noisette; elles sont constituées par un contenu qui se présente sous la forme d'un magma que la bile colore en vert, il présente un grand nombre de gouttelettes graisseuses, vient ensuite une paroi fort épaisse dont les éléments sont assez complexes. Pour les bien étudier, il faut les diviser en deux zones : l'une interne, l'autre externe. L'*interne* est composée de tissu conjonctif fibreux, avec fibres élastiques ; elle est très pauvre en cellules ; celles qui existent ont le caractère de cellules fixes, elles sont étoilées. Ce tissu subit une transformation qui a pour résultat de le rendre semblable à la masse homogène remplissant la cavité, masse avec laquelle il se confond alors; cela débute par une coagulation homogène des éléments conjonctifs, en même temps, les noyaux des cellules pâlissent et se désagrègent; ils ne sont bientôt plus représentés que par de petites taches diffuses sans membrane d'enveloppe, composées de granulations de chromatine. Les fibres élastiques qui résistent plus longtemps, comme dans les tubercules massifs du poumon, ne sont plus masquées par les fibres conjonctives et elles se présentent comme une nappe feutrée extrêmement abondante entre le tissu fibreux et la masse centrale amorphe. L'*enveloppe périphérique* empiète naturellement sur un grand nombre de lobules, et tous ceux qui sont au contact de la membrane fibreuse, présentent une transformation très étendue de leurs trabé-

cules hépatiques en néo-canaux biliaires étranglés, moniliformes. Ils sont aussi développés que dans le cas de la cirrhose la plus accentuée et ils enserrent de petits groupes d'éléments ayant conservé le caractère de cellules hépatiques, mais qui sont en voie d'atrophie ; la plupart ont leur protoplasma surchargé de grosses granulations biliaires, les autres sont en transformation adipeuse ; leurs noyaux s'atrophiant, il s'ensuit que la cavernule est entourée, sur les pièces colorées au picro-carmin, d'une bande rose répondant aux néo-canaux biliaires qui ne sont autres que des débris persistants du lobule.

La cavernule ainsi constituée s'accroît du centre à la périphérie, comme en témoignent un certain nombre de petits foyers englobés dans le tissu fibreux en différents points de la paroi qui sont comprimés et allongés et que l'on prendrait volontiers pour des tubercules lymphoïdes si on ne les examinait attentivement, mais ce sont des portions du parenchyme, répondant aux espaces portes, tuberculeuses il est vrai, mais en voie d'atrophie ; sur quelques-unes, on constate un canal biliaire parfaitement reconnaissable à épithélium intact, à membrane basale conservée ; il est entouré par des cellules fixes ou étoilées ; on ne trouve que très peu de cellules rondes, et on peut encore observer à son contact des débris de travées hépatiques dont les cellules subissent l'atrophie pigmentaire ; sur d'autres points, le canal biliaire est transformé en une cellule geante parfois énorme qui présente des masses centrales de noyaux indépendamment de la collerette pariétale souvent incomplète d'ailleurs. Enfin, il existe des points où toute structure du canal a disparu et où l'on ne rencontre plus qu'un amas de cellules fixes avec centre dégénéré ou non.

Étudions maintenant la cirrhose tuberculeuse dans le reste du parenchyme; elle se présente sous la forme de travées inégales, noyées de toute part dans la graisse et découpant des lobules volumineux et irréguliers. Le contour de ces travées est irrégulier, dentelé, elles présentent des renflements espacés, la tendance aux formations nodulaires est assez accusée. De place en place, et en cherchant dans plusieurs champs de l'objectif nº 2 de Verick on rencontre dans les points les plus larges une masse caséeuse. Tantôt elle présente la couronne de noyaux des cellules géantes, tantôt il n'en reste plus que les débris; c'est un canal biliaire débris d'un espace porte scléreux, qui a été le point de départ de la néoformation. Quand on étudie de près les jetées du tissu de sclérose, on les trouve formées de nombreux canaux biliaires allongés, et de tissu conjonctif à fibrilles fines parsemé de cellules fixes avec très peu de leucocytes. On peut même constater qu'un grand nombre des noyaux qui parsèment le tissu provient des cellules du foie.

En effet, toutes les travées ne subissent pas uniformément la transformationgraisseuse. On en voit qui persistent et sont comprimées par les vésicules adipeuses des travées voisines. Elles ont une forme irrégulière à cause de leurs expansions latérales et leurs cellules deviennent très petites, comme celles des néocanaux biliaires, mais sans se grouper pour revêtir la forme d'un tube. Il reste souvent assez de protoplasma à granulations jaunes autour d'elles pour qu'on les reconnaisse facilement. Cet etat particulier d'atrophie du foie, paraît lié à la dégénérescence graisseuse. Le pourtour des jetées de sclérose est, par places, presque exclusivement composé de ces travées en atrophie.

En résumé, les travées du foie jouent un très grand rôle dans l'évolution de cette cirrhose, soit sous forme de néocanaux dans la gaine fibreuse des tubercules ulcérés, soit sous forme de traînées atrophiées dans la sclérose. Celle-ci, entourée d'une atmosphère graisseuse, se présente avec les caractères ordinaires de la cirrhose tuberculeuse, avec un certain nombre de centres caséeux qui viennent attester l'unité du processus.

Obs. IV. — *Carie costale. Caverne tuberculeuse de la face convexe du foie. Idiotie.* — Sag..., Berthe, ménagère, âgée de 23 ans, entre le 21 janvier 1888 à l'hôpital de la Pitié, dans le service de M. le Dr Lancereaux.

Aucun renseignement sur les antécédents de la malade, ni sur les symptômes qu'elle a présentés jusqu'à ce jour. Son intelligence est tout à fait obtuse, ne prononce que quelques mots peu intelligibles. Microcéphalie assez marquée.

29 mars. Cachexie profonde. Maigreur excessive; la malade est toujours couchée sur le côté gauche, les jambes fléchies sur les cuisses et les cuisses sur le bassin.

Sa figure est profondément excavée, son facies hébété.

Signes d'excavation aux deux sommets.

Au niveau de la 9e côte droite, un peu en avant de la ligne axillaire, existe un orifice fistuleux conduisant sur une carie costale et sécrétant un pus fétide. La gravité de l'état général interdit de penser à une intervention de ce côté.

La malade a continué à dépérir lentement et à s'affaiblir, présentant des gargouillements aux deux sommets, et sa fistule thoracique qui continuait à donner du pus. Son appétit se conserva longtemps ; elle s'éteignit le 13 avril.

Autopsie. — Amaigrissement considérable, état quasi-squelettique.

Cerveau. — Pas de lésion en foyer sur la convexité.

Plèvres. — Très adhérentes; on est obligé d'enlever la plèvre costale pour avoir les poumons; le sinus costo-diaphragmatique droit est comblé par les adhérences; le diaphragme est perforé, et ainsi la fistule costale communique avec une excavation du foie remplie de matière tuberculeuse, par l'intermédiaire de la plèvre ainsi comblée. Les deux poumons sont remplis de tubercules caséeux et parsemés de cavernules de broncho-pneumonie tuberculeuse.

Les reins sont allongés, lobulés par des sillons profonds (*caractère nettement infantile*). La substance corticale est diminuée de volume L'intestin grêle adhère au còlon, le gros intestin contient une épingle à cheveux qui n'a pas déterminé d'ulcération.

Foie. — Le foie est fort petit et jaunâtre, mais conservé dans la forme, il est presque partout entouré de néomembranes adhérentes minces, dures et déjà anciennes. Au milieu du lobe droit, au point correspondant de la carie costale, s'ouvre une dépression circulaire dont le bord dessine un ourlet irrégulièrement arrondi, elle mesure 4 centimètres de diamètre et pourrait à l'état frais, loger une mandarine. A l'état frais, elle présente une paroi fibreuse épaisse qui l'enkyste nettement, cette paroi est épaisse de plusieurs millimètres et rappelle grossièrement la membrane enveloppante des kystes hydatiques.

Mais sa surface interne présente une série de prolongements irréguliers remplissant en partie la cavité et tapissées par une couche crémeuse non adhérente, rappelant exactement la couche de pus qui tapisse une caverne des poumons; dans cette paroi fibreuse se distingue une série d'amas caséeux dont beaucoup atteignent le volume d'un pois; un certain nombre sont enkystés; d'autres s'ouvrent à la surface libre de la caverne, et découpent profondément la paroi fibreuse.

Le centre de la caverne est ainsi rempli de masses bourgeonnantes créées aux dépens de la paroi que séparent des îlots caséeux creusés dans son épaisseur. Sa surface libre est donc irrégulière, remplie de masses blanches friables qui, lorsqu'on les balaye, laissent à découvert des mamelons irréguliers et des trous peu profonds correspondant aux dépôts caséeux de la paroi. Toute cette surface interne était colorée en jaune d'or par un épanchement de bile qui ne paraissait pas d'ailleurs avoir gêné la reproduction du tubercule. La vésicule était normale et contenait dans son épaisseur une petite tumeur du volume d'une amande qui était constituée par un fibrome.

Dans le reste du foie, gras comme nous l'avons dit, on voit un certain nombre de petites taches claires qui ressemblent à l'œil nu à des tubercules.

Examen histologique. — Les parois de la caverne présentent d'abord

une couche épaisse, granuleuse, se colorant mal par les réactifs, qui repose sur une mince bande de cellules épithélioïdes et des cellules embryonnaires mêlées de cellules géantes très peu abondantes.

Au delà existe une coque fibreuse très épaisse, remplie de cellules fusiformes ou étoilées et parcourue par de très nombreux capillaires. A sa péripherie, cette coque envoie dans le tissu hépatique des prolongements scléreux qui dissocient, morcellent et dénaturent les lobules avoisinants ; il existe dans ce tissu scléreux qui rejoint les espaces portes, un nombre considérable de néocanaux biliaires très petits, ramifiés et anastomosés; les cellules hépatiques sont atrophiées, en dégénérescence graisseuse. ou avec surcharge pigmentaire. On rencontre des tubercules embryonnaires ou lymphoïdes au milieu des travées fibreuses qui enserrent les lobules et déterminent une véritable cirrhose locale très accentuée.

En somme, l'aspect de la paroi est exactement celui d'un abcès froid, ou plutôt d'une caverne. Mais au lieu de rencontrer des portions d'alvéoles comprimées et dont l'épithélium est en voie de transformation cubique, on ne voit que des néo-canaux biliaires résultant de la transformation des trabécules anastomosées du foie au contact du tissu fibreux En somme, l'enveloppe de cette paroi de caverne avec celle d'une caverne pulmonaire, toutes choses égales d'ailleurs,est frappante, et nous trouvons dans la sclérose qui entoure le caséum les mêmes canalicules biliaires noyés dans la cirrhose, qu'on note dans la tuberculose biliaire disséminée et qui paraissent être la caractéristique de cette forme de tuberculose.

Quelques remarques pour terminer. Ce foyer contenait de la bile qui ne paraissait pas avoir gêné le développement de la tuberculose. Du reste, la tuberculose limitée aux voies biliaires, décrite par Rilliet et Barthez, et par M. Rendu dans son article *Foie*, du *Dict. encyclop. de méd.*, prouve que la bile n'empêche pas le développement des microbes.

Au point de vue pratique, si l'état général de la malade avait permis d'intervenir contre la carie costale, le diagnostic de cette complication hépatique aurait pu être fait. et par l'exploration du stylet, et par l'écoulement de bile qui eût été, dans ce cas, pathognomonique.

Du reste, l'épaisseur de la paroi fibreuse de la caverne nous fait penser que, dans ce cas, les lavages, les grattages même pourraient être supportés. (Pilliet, *Soc. an.*, 1888.)

Tuberculose hépatique chez les singes.

Nous rapporterons trois observations de tuberculose spontanée du singe, car chez l'homme, la nécrose de coagulation paraît manquer dans les tubercules isolés, et on la retrouve chez le singe, transformant les cellules du parenchyme, de la même façon que chez le cobaye. De plus, comme l'affection spontanée présente des formes nodulaires, des tubercules en un mot, quoique dépourvus de cellules géantes, elle nous offre naturellement une transition entre la cirrhose expérimentale et la formation spontanée du tubercule. C'est une série intermédiaire qui nous permet de relier deux ordres de faits très différents au premier abord.

Dans les deux premières observations les tubercules ont été examinés non seulement dans le foie, mais encore dans les muscles. Ils se sont montrés assez différents suivant le tissu, ce qui confirme le polymorphisme de cette lésion.

Nous devons ces faits à l'obligeance de notre maître le professeur Georges Pouchet, que nous sommes heureux de remercier ici de sa constante bienveillance,

Observation. I. — Il s'agit d'un macaque rhesus du Tonkin, mort tuberculeux à la ménagerie et dont tous les muscles striés étaient infiltrés d'une quantité considérable de tubercules blancs gros comme une tête de petite épingle, les plus volumineux présentant la forme jaunâtre.

Les poumons et le foie présentent des masses caséeuses énormes.

1° *Sur les coupes des muscles* de la cuisse, on constate la présence de tubercules extrêmement nombreux à tous les degrés de développement. Ils ne forment pas partie intégrante d'une paroi d'abcès froid qui aurait envahi le muscle; mais ils sont en contact direct avec la fibre musculaire elle-même et ils épousent certains faisceaux. On les voit groupés en corymbes par places, comme si l'agent infectieux s'était déposé simultanément dans les divisions d'une branche importante de distribution, d'une artère par exemple.

Les nodules tuberculeux correspondent en général au centre d'un groupe ou faisceau musculaire primitif. Les plus petits sont constitués

de la façon suivante. Le pourtour de chaque fibre musculaire est entouré d'une collerette d'éléments embryonnaires serrés; ces collerettes se touchant, il en résulte un réseau inégal d'épaisseur, mince à la périphérie où les cellules ne sont disposées que sur un ou deux rangs, enflé au centre où les cellules d'infiltration sont disposées en gros amas. Les fibres qui sont entourées par cette infiltration interstitielle nodulaire sont tuméfiées et apparaissent plus claires par les réactifs; les champs de Cohnheim y disparaissent, et toute la fibre devient homogène. Mais sur celles qui sont le plus au centre de la néoplasie apparaît une cavité centrale, résultat d'une sorte de fonte moléculaire de l'élément.

Sur des follicules plus avancés, on constate que chacune des fibres tuméfiées a été envahie par les cellules embryonnaires, dont beaucoup sont en état d'atrophie et présentent des corps cellulaires très restreints, homogènes, en partie confondus, très réduits, et des noyaux fragmentés dans cet état de division sans figure nette de karyokinèse, ni sans figures de bourgeonnement de Remak, bien établies, que l'on constate dans la paroi mortifiée des abcès froids ou chauds. Les nodules adultes, ceux que l'on observait sous forme de granulations blanches ou jaunâtres dans les tissus frais, sont plutôt oblongs ou ovalaires que nettement sphériques, et ils sont allongés dans le sens des fibres de muscle. Ils présentent trois couches. La plus externe est composée de cette infiltration autour des fibres que nous venons de signaler; elle a toujours sa forme de réseau assez circonscrit, ne s'étendant pas trop loin, envahissant et détruisant les fibres musculaires lisses, dont l'intérieur contient de nombreuses petites cellules rondes en multiplication qui se sont entourées d'une aréole claire, et concourent à la destruction de la fibre.

Dans la seconde couche, fibres et cellules ont subi une coagulation homogène, elles forment une masse, se colorent fortement par les réactifs et en particulier par l'éosine, qui offre sous le microscope un aspect peu grave, homogène et réfringent, et dans laquelle sont disposées irrégulièrement des granulations de nucléine formées en général de trois ou quatre boules inégales, accolées, ayant les réactions microchimiques de la chromatine, mais ne répondant à aucune figure connue de la morphologie de noyau, soit à l'état quiescent, soit à l'état d'activité. Ces amas de nucléine sont d'ailleurs noyés dans la masse vitreuse ou coagulée, et rien autour d'elles n'indique la présence d'un corps cellulaire.

La troisième zone, qui forme le centre de notre tubercule musculaire présente ces mêmes caractères, mais plus accentués. Il existe un cer-

tain nombre de leucocytes plus abondants encore que dans la couche moyenne; leurs noyaux sont sphériques, les figures de division y sont peu nombreuses, le corps protoplasmique est assez peu épais et présente l'état homogène réfringent de la dégénérescence caséeuse. Il s'ensuit que le centre de ces grosses masses est friable, qu'elles s'étoilent et se fragmentent assez facilement, d'autant plus que le réseau connectif mince, formé par les fibres conjonctives préexistantes du tissu et constituant la charpente réticulée du tubercule, a subi en ce point la transformation vitreuse, comme il est facile de le voir en suivant les transitions entre les différentes couches. Mais nulle part, les tubercules ne présentent de centres suppurés, de formations abcédées et enkystées, comme dans les broncho-pneumonies tuberculeuses, par exemple. Notons enfin qu'il existe autour des tubercules un certain degré de sclérose interstitielle du muscle. Cette tuberculose n'est nulle part formée de tubercules agglomérés; elle est primitivement interstitielle et se développe de la façon la plus évidente dans le treillis musculaire qui entoure chaque fibres musculaire, mais le processus de caséification ou de vitrification qui constitue l'essence même des nodules tuberculeux transforme à la fois, les vaisseaux et leur endothélium, les leucocytes qu'ils contiennent et qui sortent de leurs parois, et les fibres musculaires que, grâce à leur volume, on peut très facilement voir s'englober dans la masse en dégénération. Il n'y a *ni cellules épithélioïdes*, *ni cellules géantes*, en aucun point, en aucune des coupes examinées.

Sur les muscles de la jambe et du dos, enlevés avec la peau, nous avons retrouvé la même forme de tubercules, et nous avons de même constaté l'absence de cellules épithélioïdes et de cellules géantes.

La tuberculose *dans le foie* nous a paru présenter des caractères assez différents de ceux qu'elle a dans les muscles.

Il existe de gros nodules caséeux visibles à l'œil nu, comme dans la forme de tuberculose hépatique qui accompagne assez souvent le carreau chez les enfants, et des nodules plus petits, plus abondants, visibles surtout sur les coupes microscopiques. Les petits nodules sont disposés au milieu même des lobules; pourtant, ils ne sont jamais placés au milieu même de l'espace porte. Ce sont certainement les moins volumineux des nodules tuberculeux que nous ayons eu l'occasion d'observer, ils ne dépassent pas 70 à 100 μ en diamètre. Ils se présentent sous deux formes : tantôt, ils sont arrondis et isolés ; tantôt, ils sont allongés ; et, c'est, en général, autour d'un espace porte, le long d'une travée veineuse, que l'on observe cette seconde disposition. Ils forment de petites masses qui se colorent vivement par les réactifs du protoplasma, en particulier l'éosine et le picro-carmin. Ils tran-

chent sur les coupes par la proportion relativement grande des noyaux qu'ils contiennent : ces noyaux sont beaucoup plus petits que ceux des cellules du foie ; ils ne sont pas comme eux larges et étalés, mais ils fixent avec beaucoup plus d'énergie les réactifs de la chromatine, tels que l'hématoxyline ou le carmin d'alun. Quand on examine le détail de l'un de ces petits nodules, on voit que sa structure est partout la même, et qu'il ne présente pas de couches différentes ; il est circonscrit à la périphérie par les cellules du foie, dont les trabécules sont légèrement refoulées autour de lui. Les cellules les plus voisines s'englobent dans la masse centrale, se confondent bientôt avec elles ; elles forment d'abord des masses plus volumineuses, à angles plus accentués que celles du restant du parenchyme ; leurs granulations sont beaucoup moins marquées ; enfin, elles se soudent à la masse principale, réfringente et vitreuse ; leurs noyaux, qui d'abord sont restés bien apparents, se segmentent et forment des amas de nucléine qui ne correspondent plus à une cellule autonome. Il est impossible de reconnaitre au centre de la masse caséifiée ce qui provient des cellules du foie et ce qui provient des capillaires. Tout le protoplasma a revêtu un aspect homogène que parsème inégalement la nucléine résultant de la segmentation incomplète des noyaux de tout ordre ; il n'existe pas trace d'infiltration embryonnaire au pourtour de ces tubercules.

Les éléments hépatiques sont englobés et transformés, sans pouvoir donner une couronne de cellules épithélioïdes. Enfin, on ne retrouve les cellules géantes dans aucune coupe.

Les granulations plus grandes, visibles à l'œil nu, présentent les mêmes caractères. On y voit très distinctement les travées hépatiques se perdre dans la masse en transformation que concourent également à former les vaisseaux dilatés, mais sans accumulation bien frappante de leucocytes. Sur les plus gros nodules, on constate l'existence d'un centre qui se colore plus fortement par les réactifs, tout en conservant l'aspect général de la matière caséeuse. Enfin, les pièces montées à la glycérine permettent de voir que dans chaque nodule toute la masse en transformation caséeuse ou vitreuse est parsemée de fines gouttelettes graisseuses réparties sans systématisation, ce qui rapproche beaucoup ces néoplasies de celles de la lèpre, telle qu'on peut l'observer dans le foie.

La tuberculose hépatique, dans ce cas, se présente donc sans amas embryonnaires, sans cellules épithélioïdes, ni cellules géantes ; elle a l'aspect d'une nécrobiose circonscrite de forme nodulaire, comparable à celle que développent certaines affections microbiennes (1). Nous

(1) Pilliet. Examen du foie dans la septicémie. (Soc. anat., 1890.)

n'avons donc qu'un critérium pour la reconnaître, en dehors de l'état des autres viscères : c'est la dégénérescence caséeuse.

3° *Poumons.* — Les coupes du poumon montrent une quantité considérable de tubercules simples ou agglomérés. Elles sont toutes exclusivement composées de petites cellules rondes sans cellules épithélioïdes ; dans quelques amas seulement, on rencontre de petites cellules géantes n'ayant que trois ou quatre noyaux. Le centre des tubercules simples et les centres multiples des tubercules agglomérés se distinguent seulement à ceci : que les cellules sont plus tassées, que les noyaux sont plus petits, se colorent plus fortement et sont la plupart fragmentés. Les nodules les plus gros, qui atteignaient le volume d'une amande de noisette, ne présentent pas de fonte purulente de leur centre, ni rien qui ressemble à l'organisation d'une paroi de caverne; d'ailleurs, la tuberculose pulmonaire du singe donne le plus souvent lieu à des masses broncho-pneumoniques volumineuses, mais non abcédées, ce qui paraît tenir à la rapidité de la généralisation chez ces animaux qui viennent tous des pays chauds et sont très disposés aux affections aiguës des voies respiratoires favorisant le développement de la tuberculose dans des milieux aussi contaminés que les ménageries.

Dans cette observation, le tubercule se montre différent dans les différents organes examinés. Il s'est montré sous la forme d'une inflammation d'abord interstitielle évoluant vers l'état caséeux dans les muscles et dans le poumon. Dans le foie, il s'agit d'une nécrobiose sans réaction inflammatoire apparente. Les pièces avaient séjourné quelques jours dans l'alcool; les inoculations aux cobayes et les frottis de lamelle n'ont rien produit.

Obs. II. — Il s'agit d'une guenon callitriche qui ne présentait pas de tubercules des muscles striés de la vie de relation, mais des tubercules assez nombreux et caséeux du *cœur*. Ces tubercules sont constitués par des follicules complexes comprenant plusieurs zones : 1° une zone externe très étendue qui est caractérisée par une infiltration très considérable de cellules embryonnaires autour des fibres musculaires ; cette zone rayonne fort loin en dehors des limites que l'on serait tenté d'assigner à première vue au tubercule.

2° Vient ensuite la seconde zone comparée par une couche homogène et vitrifiée parsemée de très abondants débris de noyaux et de noyaux en augmentation. Les éléments musculaires ne se retrouvent plus dans cette couche ; ils sont entièrement englobés dans la masse vitreuse qui forme un tout amorphe.

3° Au centre, il existe une diminution considérable des débris miliai

res et des masses arrondies ou ovalaires de fibres en désintégration, mais dans lesquels les faisceaux fibrineux peuvent encore être colorés et reconnus. Ces masses ont la disposition et le volume des grosses cellules géantes du tubercule, mais elles ne présentent aucun des noyaux caractéristiques ; en sorte qu'il n'y a ni masse caséeuse, ni cellules géantes, ni collerette de cellules épithélioïdes dans ces tubercules.

Foie. — Le foie présente à la fois de petits et de gros nodules. Les plus petits occupent les espaces portes ou sont situés dans l'intérieur des lobules au voisinage immédiat de ces espaces portes. Ils se présentent sous la forme de très petits foyers formés de tous les éléments du foie, comme ceux que nous avons décrits précédemment et qui deviennent presque immédiatement vitreux ; quelques-uns se développent autour de vaisseaux remplis de sang, ou de petites ectasies capillaires contenant encore des globules rouges reconnaissables. Il existe sous la capsule de grosses masses caséeuses composées de la même manière, mais ne présentant pas de follicules séparés. L'ensemble ne rappelle donc pas les tubercules agminés, mais plutôt les gommes syphilitiques récentes et en période d'activité. Il existe dans quelques nodules de petites cellules géantes marginales dont on peut suivre le développement. Elles paraissent en général se produire aux dépens des canaux biliaires dont le protoplasma se tuméfie et se fusionne de manière à combler la lumière du vaisseau. Elles subissent d'ailleurs très promptement la vitrification et se fondent dans la masse dans laquelle on ne distingue rien d'organisé que des faisceaux courts et feutrés de fibrine.

Le foie présente une série d'autres lésions ; des taches disséminées de stéatose produite par l'accumulation de graisse dans les cellules de deux ou trois travées hépatiques contiguës, et un état particulier des veines sus-hépatiques qui sont à moitié remplies de grosses cellules polygonales disposées concentriquement sur deux ou plusieurs rangs le long de la paroi. Le centre de ces vaisseaux est rempli de fibrine, sans globules sanguins. Ces lésions paraissent indiquer un début de thrombose.

Dans la rate et le rein les tubercules caséeux ou miliaires se présentent avec les mêmes caractères, la dégénérescence caséeuse prédomine, elle forme à elle seule le tubercule, et tous les éléments qu'elle englobe à sa périphérie, travées hépatiques et capillaires sont transformés sans réaction inflammatoire marquée, sans couronne de cellules embryonnaires ni de cellules épithélioïdes bien distinctes. C'est à peine si l'on peut dire que les cellules du foie prennent en quelques points l'aspect épithélioïde avant d'être absorbées par la masse caséeuse. Les pièces examinées au laboratoire de M. le professeur Straus par M. Gamaleia contenaient de nombreux bacilles ; les inoculations aux cobayes ont donné les résultats positifs.

Obs. III. — *Singe du Muséum mort de tuberculose généralisée ; foie entièrement farci de nodules caséeux.* — Sur les coupes du foie de ce singe dont le nom générique a été perdu, on rencontre une quantité considérable de masses vitreuses de tous volumes, en même temps que des nodules plus petits, visibles seulement au microscope, que nous décrirons d'abord. Ce processus débute par les espaces portes et il affecte d'emblée la forme caséeuse, même sur les plus petits foyers. Le vert de méthyle n'y revèle aucun noyau, aucune inflammation aiguë. Les cellules hépatiques qui sont toutes très chargées de granulations biliaires se perdent dans les masses caséeuses où leurs granulations disparaissent, sans qu'on puisse se rendre compte de la façon dont cela s'est produit. Sur de plus petits foyers on peut rencontrer, soit un vaisseau dilaté rempli de globules rouges, soit un espace porte de petit volume, autour duquel la dégénérescence commence et forme un îlot étoilé envahissant le parenchyme, mais bientôt, rien n'est plus reconnaissable dans les foyers qui s'accroissent progressivement, sans perdre leur forme sphérique, et ne sont nulle part entourés de collerette de cellules embryonnaires, ni parsemés de cellules géantes. L'aspect de la lésion est assez spécial. On peut s'assurer sur les coupes montées dans la glycérine, que la dégénérescence granulo-graisseuse est extrêmement peu marquée; ce qui domine, c'est une espèce de vitrification qui englobe, sans réaction inflammatoire, tous les éléments du tissu dans lequel elle se propage, et qui par son aspect fait immédiatement penser à la dégénérescence amyloïde. Par le picro-carmin, ces masses prennent une teinte rosée ; le parenchyme respecté ne présente pas de lésions marquées.

En résumé, dans ces trois foies la nécrose des cellules hépatiques, aboutissant à la caséification, est beaucoup plus marquée que dans nos foies d'autopsie et se rapproche fort de l'infection expérimentale du cobaye. Cette nécrose est diffuse, et non enkystée en beaucoup de points, dans les lésions du début, qui ne sont pas encore des tubercules au sens courant du mot. Ces formes offrent une assez grande ressemblance avec celles que MM. Granchér et Ledoux-Lebard ont décrites dans la tuberculose Zoogléique.

Résumé de l'action de la tuberculose sur les tissus. Distinction entre les tubercules et les lésions tuberculeuses non enkystées.

Cette action se traduit par deux termes associés le plus souvent, mais différemment groupés : inflammation et dégénérescence. Dans le tubercule adulte, la néoplasie fibro-caséeuse, l'inflammation est périphérique, la dégénérescence centrale. Dans la tuberculose du cobaye, elles peuvent être seulement juxtaposées. Si l'on cherche à préciser leurs caractères, on voit qu'elles n'ont rien de spécifique et se rapprochent de tout ce qu'on voit dans les maladies infectieuses. Ce qui est caractéristique, c'est seulement leur évolution.

L'*inflammation* dans le foie n'affecte pas la forme suppurée, mais cette loi n'a rien d'absolu. Une récente discussion à la Société médicale des hôpitaux a rappelé que la méningite tuberculeuse, la tuberculose du pharynx, des os, pouvait se traduire par de véritables suppurations. Mais ici nous avons surtout affaire à une hépatite interstitielle de moyenne intensité quoiqu'elle s'accompagne souvent d'hémorrhagies capillaires. Elle comporte une accumulation de leucocytes, une prolifération du tissu connectif et surtout une production considérable de néo-canaux biliaires aux dépens d'une partie des travées du foie, le reste du parenchyme s'atrophiant. Elle s'accompagne d'anneaux fibreux autour des vaisseaux et des canaux. Dans les formes lentes elle aboutit à la formation d'un îlot purement fibreux. Elle n'a donc aucun trait qui la distingue des autres hépatites, celle de la syphilis par exemple, quand elle ne présente pas la dégénérescence centrale caractéristique du tubercule. Les lésions vasculaires, distension des capillaires par des leucocytes et des cellules multinucléées, formation de nodules embryonnaires comme dans la fièvre typhoïde, hémorrhagies capillaires, comme dans l'éclampsie, sont également communes à la tuberculose et à une foule de maladies. En résumé, la gamme des inflammations conjonctives du foie peut aller de l'infiltration embryonnaire au nodule purement fibreux.

Les *cellules géantes* sont des productions qui se trouvent intermédiaires entre l'inflammation et la dégénérescence sur les tubercules massifs. Quand on examine la position des cellules géantes, on les

trouve toujours au contact d'un îlot caséeux, sur sa marge, et déjà englobées en partie par lui. Le pourtour de cet îlot est constitué par une accumulation de petites cellules rondes beaucoup plus considérable que le tubercule lui-même, surtout dans le poumon, et nous connaissons maintenant la nature tuberculeuse de cette infiltration embryonnaire qui précède toujours les formations caséeuses. Dans un canal résistant ainsi englobé il se produit presque simultanément une prolifération des noyaux et une caséification du protoplasma, suivie du retrait partiel du bloc ainsi formé, dans sa gaine conjonctive en partie entamée. Il suit de là que la cellule géante pourra naître dans le foie d'un canal biliaire, ou même d'un néo-canalicule, comme dans le poumon d'une bronche ou d'un alvéole, dans la prostate d'un cul-de-sac, glandulaire et dans tous les organes d'un vaisseau capillaire sanguin ou lymphatique. La singulière ressemblance de ces productions entre elles frappe l'œil et tend à faire admettre une communauté d'origine, quand il ne s'agit que d'une communauté de processus. Les vaisseaux dilatés autour des tubercules pulmonaires ne présentent aucune cellule géante tant qu'ils ne sont pas au contact de la zone caséeuse, et d'autre part, on retrouve dans cette même zone, ou à son contact un grand nombre de taches diffuses, transitoires composées de globules rouges encore reconnaissables au pourtour de la tache, de fibrine granuleuse, puis caséifiée au centre ; on peut même par places y reconnaître des capillaires. Cette forme hémorrhagique de la tuberculose nodulaire au début est un équivalent de la cellule géante, mais n'en présente jamais l'aspect. Elle se rapproche des hémorrhagies de l'éclampsie, des dilatations vasculaires qu'on trouve dans le rein au contact des cellules dégénérées. Elle est spéciale aux capillaires sanguins tandis que la cellule géante présente deux types : l'un, celui du nodule arrondi, ouvert du côté qui est englobé dans la caséification, bien circonscrit, encore du côté périphérique du tubercule, qui provient d'un cul-de-sac glandulaire ; l'autre étalé, large, diffus, bien différent d'aspect, qui est comme une thrombose lymphatique tuberculeuse.

La *dégénérescence caséeuse* que Virchow regardait comme liée à la transformation graisseuse des éléments anatomiques, n'est que l'aboutissant de lésions antérieures qui peuvent être très variées et que, à côté de l'atrophie simple, on rencontre toutes dans la tuberculose. Les plus connues sont la nécrose de coagulation, la dégénérescence hyaline de Recklinghausen, la dégénérescence amyloïde et la dégénérescence graisseuse. Les rapports des deux dernières avec la tuberculose sont bien connus, nous insisterons surtout sur les premières.

La *nécrose de coagulation* se produit aux dépens des éléments du

parenchyme ou de la fibrine du sang. On rencontre les deux cas dans la formation du tubercule. Dans le sang épanché, on observe la disparition des globules rouges et la formation d'un réticulum de fibrine. Ces lésions nodulaires sont tout à fait comparables à celles que l'on rencontre dans certaines maladies infectieuses et en particulier dans l'éclampsie ; mais l'évolution est ici tout à fait différente, car le réseau fibrineux, au lieu de se résorber petit à petit, subit la transformation granulo-graisseuse ; le bloc nécrosé prend une forme nodulaire, et le *contagium vivum* n'étant pas détruit, il s'organise autour de ce foyer caséeux une couronne de cellules rondes dites embryonnaires. Un certain nombre subissent la transformation dite épithélioïde dont nous allons parler dans un instant ; les canaux glandulaires et quelques vaisseaux lymphatiques ou sanguins persistent plus longtemps ; les noyaux de leurs cellules se multiplient d'abord, mais en même temps, leur protoplasma se caséifie et on se trouve en présence de cellules géantes, ce qui complète l'ensemble du nodule tuberculeux adulte.

Cette nécrose de coagulation, déjà signalée et décrite par R. Koch chez le cobaye rendu tuberculeux par l'injection de cultures, peut aussi débuter par les épithéliums, et, en général, les épithéliums frappés forment des districts plus ou moins étendus qui ne sont nullement enkystés au début, et qu'on trouve dans la tuberculose tels qu'ils ont été décrits pour le foie dans le choléra, la fièvre puerpérale, l'éclampsie, certains ictères graves, etc. Les cellules ainsi frappées se tuméfient, deviennent hyalines et réfringentes ; puis elles se creusent par liquéfaction de leur contenu, en même temps que leurs parois s'épaississent. Il existe donc à un certain moment une trame épaisse composée des cloisons cellulaires circonscrivant des cavités que remplissent les débris émulsionnés du protoplasma et du noyau. C'est la dégénérescence graisseuse consécutive à la nécrobiose. Si la lésion est à marche lente, comme la plupart des tuberculoses, la lésion prend un aspect tout différent : elle s'enkyste, s'entoure de jetées fibreuses et d'une couche de cellules embryonnaires. Le tubercule adulte à masse caséeuse est ainsi constitué ; son origine n'est plus fibrineuse, mais épithéliale. Dans les processus rapides, chez l'enfant ou dans les tuberculoses expérimentales, on peut n'observer que les premières périodes, et les lésions produites, quoique certainement étendues et occupant une partie considérable du foie, ne sont guère différentes de celles que produirait un autre parasite, le *streptocoque* ou le *bacterium coli*, par exemple. Rappelons que la nécrose de coagulation a été d'abord décrite par Cohnheim. Weigert, en 1888, en a fait une étude approfondie, et a montré les rapports avec la dégénérescence hyaline, dont nous allons bientôt nous occuper. Ce

terme de nécrose qui a servi à désigner beaucoup de choses disparates, a pris, depuis peu, un sens très fixe dans la science; il caractérise surtout les dégénérescences cellulaires consécutives à des invasions microbiennes (Ziegler) (1). Il est en général admis, surtout depuis les travaux de M. Duclaux (2), que les microbes agissent, dans certains cas, par production de diastases, qui sont pour eux des liquides digestifs destinés à transformer et à rendre assimilable le milieu ambiant. « L'influence de ces diastases nous apparaît aujourd'hui de plus en plus grande; c'est probablement à elles que nous devons les nécroses de coagulation produites par presque tous les agents infectieux, et aussi les liquéfactions d'organes ou portions d'organes qu'on a souvent l'occasion de constater. » (Duclaux, *loc. cit.*)

La *dégénérescence hyaline* est tellement voisine de celle-ci que pour les parenchymes elle s'y associe fréquemment dans le tissu conjonctif: tunique interne des artères, glomérules du rein. Elle se rapproche au contraire beaucoup de la dégénérescence amyloïde. C'est à côté de ces différents états qu'ils faut placer la dégénérescence centro-lobulaire des cellules hépatiques et leur inaptitude à prendre les colorants que nous avons signalée chez l'homme.

L'infection tuberculeuse peut donc provoquer à peu près toutes les formes de dégénérescence connues et l'état caséeux ne paraît pas être primitif, mais seulement secondaire à l'un quelconque des états dégénératifs possibles. Les plus fréquemment rencontrés sont la nécrose de coagulation et la transformation graisseuse. Quand le nodule infectieux est enkysté par une collerette de cellules embryonnaires et qu'il se forme un séquestre caséeux dans son centre, on se trouve en présence de la forme nodulaire, c'est-à-dire du tubercule simple ou agminé. Si l'évolution est différente, plus rapide, si le mode de dissémination de l'agent virulent est plus actif, (inoculation intra-veineuses), on n'aura pas cette forme, mais des lésions inflammatoires et dégénératives non enkystées, non circonscrites, de la tuberculose diffuse en un mot.

(1) ZIEGLER Traité d'anat. pathologique, édit. française, Bruxelles, 1888, p. 122.

(2) DUCLAUX. Annales de l'Institut Pasteur, 1887.

CONCLUSIONS

Le résumé fait à chaque chapitre nous permettra d'abréger ces conclusions et de les réduire sans inconvénients à une série de formules concernant les différents points traités. Au point de vue général, la participation du parenchyme hépatique, trabécules et voies biliaires, au processus tuberculeux nous paraît définitivement établie. Ces lésions hépatiques peuvent d'ailleurs coexister avec les nodules composés de phagocytes ou de cellules géantes qui se forment dans les capillaires.

Pour *la tuberculose aviaire,* la *forme expérimentale* observée dans le foie du lapin par l'emploi de doses massives, le type Yersin, paraît être plutôt une évolution spéciale que le début de la production de follicules tuberculeux typiques.

Chez le cobaye les lésions sont assez rapprochées de celles que donne la tuberculose humaine.

Les tubercules proprement dits dans le foie des oiseaux *morts* de *tuberculose spontanée* présentent une série de variétés plus ou moins marquées suivant les espèces.

Pour la tuberculose humaine, la *forme expérimentale* observée chez le cobaye et le chien détermine dans le foie des lésions inflammatoires (hépatite interstitielle) et dégénératives (nécrose de coagulation) d'une étendue considérable. Elles peuvent simuler la tuberculose caséeuse, mais, dans les formes aiguës, on ne rencontre pas le tubercule proprement dit, répondant au type classique de l'inflammation nodulaire fibro-caséeuse.

On peut trouver dans le foie de l'homme mort de *tuberculose spontanée,* des formations nodulaires non enkystées, non caséeuses à leur centre, qui constituent à leur début le type lymphoïde décrit par les auteurs et répondent à la formation endovasculaire de Koch et de Metschnikoff. Elles s'accompagnent souvent d'hémorrhagies, et elles sont le point de départ de travées inflammatoires qui rayonnent autour d'elles et constituent une cirrhose véritable. C'est ce qu'ont décrit MM. Hanot et Lauth, Hutinel, Gilbert. La comparaison de cette hépatite avec celle qu'on détermine par l'inoculation de cultures pures au cobaye prouve qu'il n'y a aucune différence de fond entre les deux processus. Mais on y rencontre aussi des blocs de cellules hépatiques nécrosées,

comme chez le cobaye. Les deux processus sont donc encore ici simultanés. Il existe même des formes intermédiaires entre les deux dont le singe nous fournit le type.

En résumé, la comparaison des résultats d'autopsie avec les résultats expérimentaux permet donc de conclure qu'il existe des transitions entre les formes si tranchées en apparence qu'on observe chez le cobaye et chez l'homme. Elle permet aussi de penser qu'une lésion inflammatoire ou dégénérative peut être tuberculeuse dans certaines circonstances sans présenter la disposition classique du tubercule. Ce n'est plus l'anatomie pathologique, mais la pathogénie qui doit nous éclairer sur ce point.

Notre conclusion générale sera que, comme l'enseigne notre maître, le professeur Cornil, il faut étendre beaucoup plus qu'on ne l'aurait pensé le domaine des lésions causées par la tuberculose. Le tubercule miliaire a été absorbé par le tubercule massif. Maintenant nous devons regarder ce dernier avec son centre caséeux et sa couronne d'éléments embryonnaires et épithélioïdes comme le résultat d'une évolution particulière, et peut-être plus lente, comparable à l'enkystement d'un séquestre, c'est la forme la plus connue et sans doute la plus fréquente de la tuberculose spontanée, mais il existe en dehors d'elle des lésions diffuses et nodulaires dont l'expérimentation nous montre la valeur.

Au point de vue clinique, cette notion de la tuberculose diffuse, indépendante des granulations tuberculeuses nous parait de nature à éclairer l'histoire de certaines lésions, telles que la scrofulo-tuberculose ou quelques formes de phthisie aiguë.

Ces résultats confirment pleinement les idées de l'école française, mais ils sont encore très incomplets et l'étude comparative minutieuse des produits d'expérience avec les produits d'autopsie sera une méthode féconde, et saura, nous l'espérons, provoquer des constatations dépassant de beaucoup en intérêt celles que nous avons consignées dans ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

IMPRIMERIE LEMALE ET Cie, HAVRE